МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ «МОСКОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ»

На правах рукописи

Марьянова Татьяна Андреевна

Клиническое значение допплерометрии почечных артерий у беременных с хронической болезнью почек как маркера гестационных осложнений

3.1.4 Акушерство и гинекология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
М.А. Чечнева

Москва – 2023 г.

Оглавление

ОГЛАВЛЕНИЕ…….....2

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ …….....5

ВВЕДЕНИЕ……..7

ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ИЗМЕНЕНИЕ ДОППЛЕРОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ПОЧЕЧНЫХ СОСУДОВ ВО ВРЕМЯ НЕОСЛОЖНЕННОЙ И ОСЛОЖНЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ…….17

1.1 Анатомия почек……..……17

1.2 Ангиоархитектоника почек……...17

1.3 Допплерометрия почечных сосудов. История вопроса……..18

1.4 Характер изменений допплерометрических параметров артерий почек во время неосложненной беременности…….....19

1.5 Морфологические и гемодинамические изменения почек при преэкламсии (ПЭ)……...…….……24

1.6 Характер изменений допплерометрических параметров артерий почек при хронической болезни почек (ХБП)……..34

1.7 Характер изменений допплерометрических параметров артерий почек у беременных с ХБП в случае присоединения преэкламсии…….....40

ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП…….....42

2.1 Распределение беременных на группы…….…….....42

2.2 Характеристика соматической патологии у пациенток исследуемых групп……..….46

2.3. Характеристика основных методов исследования.....48

ГЛАВА 3. ТЕЧЕНИЕ И ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ У ПАЦИЕНТОК С ХБП…….....57

3.1 Исходы беременности при ХБП…….57

3.2. Перинатальные исходы у беременных с ХБП……..…....66

ГЛАВА 4. ДИНАМИКА ПОЧЕЧНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО КРОВОТОКА У БЕРЕМЕННЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ СТАДИЯМИ ХБП НА ПРОТЯЖЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ (РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ)……...72

4.1. Динамика допплерометрических показателей почечного артериального кровотока (PSV, EDV, IP, IR, S/D) на протяжении беременности при ХБП 1 стадии при сопоставлении с кровотоком здоровых беременных……72

4.2. Гемодинамические параметры в междольковых артериях почек……..…78

4.3. Динамика допплерометрических показателей почечного артериального кровотока (PSV, EDV, IP, IR, S/D) на протяжении беременности при ХБП 2 стадии при сопоставлении с кровотоком здоровых беременных……..80

4.4. Динамика допплерометрических показателей почечного артериального кровотока (PSV, EDV, IP, IR, S/D) на протяжении беременности при ХБП 3 стадии при сопоставлении с кровотоком здоровых беременных……..……85

4.5. Динамика допплерометрических показателей почечного артериального кровотока (PSV, EDV, IP, IR, S/D) на протяжении беременности при ХБП 4 стадии при сопоставлении с кровотоком здоровых беременных……..89

4.6. Динамика допплерометрических показателей почечного артериального кровотока (PSV, EDV, IP, IR, S/D) на протяжении беременности при ХБП 5 стадии при сопоставлении с кровотоком здоровых беременных……..……94

4.7. Сравнительная характеристика доплерометрических показателей почечных и внутрипочечных артерий справа и слева при различных стадиях ХБП……...100

4.8. Скрининг хронической болезни почек и хронической почечной недостаточности у беременных путем измерения пиковой систолической скорости междолевых артерий почек……107

4.9. Дифференциальная диагностика преэкламсии и декомпенсации хронической болезни почек (математическая модель с использованием гемодинамических почечных показателей)…….…...116

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ. …….....123

ВЫВОДЫ……..…131

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ……133

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ …….....136

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДПБ аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек

ВАР-врожденные аномалии развития

ГД-гемодиализ

ДА-дуговые артерии

ДАД-диастолическое артериальное давление

ДН-диабетическая нефропатия

ЗПТ-заместительная почечная терапия

ИМП-инфекция мочевыводящих путей

КАК-клинический анализ крови

МОС-минутный объем сердца

МКБ-мочекаменная болезнь

НМГ-низкомолекулярные гепарины

ОЦК-объем циркулирующей крови

ОПСС-общее периферическое сосудистое сопротивление

ОПП-острое повреждение почек

ОАМ-общий анализ мочи

ПОНРП-преждевременая отслойка нормально расположенной плаценты

РДС-респираторный дистресс-синдром

САД-систолическое артериальное давление

СКВ-системная красная волчанка

СКФ-скорость клубочковой фильтрации

тХПН-терминальная хроническая почечная недостаточность

ФПР-функциональный почечный резерв

ХАГ-хроническая артериальная гипертензия

ХГН –хронический гломерулонефрит

ХПЛН Хронический пиелонефрит,

ЦДК- цветовое допплеровское картирование

EDV- конечная диастолическая скорость

EPE- ранняя преэклампсия

EH- эссенциальная гипертензия

FI индекс кровотока

FMF-the fetal medicine foundation (центр медицины плода)

GH – гестационная гипертензия

LPE- поздняя преэклампсия

PI-пульсационный индекс

PSV- пиковая систолическая скорость

RI- индекс резистентности

RIVI - индекс импеданса междолевых вен

sFlt-1- растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1

S/D- систоло-диастолическое соотношение;

UP- неосложненная беременность

VEGF- плацентарный фактор роста

VFI индекс кровотока васкуляризации

VI сосудистый индекс

VPTT-время прохождения венозного пульса

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень её разработанности

Частота распространенности хронической болезни почек (ХБП) сопоставима с такими заболеваниями, как гипертоническая болезнь, сахарный диабет, метаболический синдром, ожирение. ХБП входит в список 20-ти основных причин смерти во всем мире и выявляется в общей популяции в среднем у 13,4% по результатам крупных когортных исследований [23].

К ХБП относят любое поражение почек, в том числе и при заболеваниях, не имеющих отношения к нефрологии (сахарный диабет, артериальная гипертензия), когда поражение почек носит вторичный характер [64,153]. Диагноз ХБП следует выносить в случае сохраняющихся более 3 месяцев следующих критериев: изменения осадка мочи; альбуминурия (экскреция альбумина с мочой ≥ 30 мг/сут.; отношение альбумин/креатинин мочи ≥ 30 мг/г; электролитные и другие нарушения в связи с канальцевой дисфункцией, гистологические изменения (в случае прижизненной нефробиопсии); трансплантация почки, структурные нарушения, выявляемые с визуализирующими методами; скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м^2. Констатация ХБП не отменяет необходимости установления нозологического диагноза.

Согласно результатам эпидемиологических исследований в РФ снижение почечной функции отмечается у 36% людей в возрасте старшее 60 лет, а среди трудоспособного населения – у 16% [42].

По данным итальянского сообщества нефрологов по изучению почечной патологии и беременности, в настоящее время беременность все чаще наступает у пациенток с хронической болезнью почек (ХБП) и, наоборот, ХБП все чаще диагностируют во время беременности (до 3 % беременностей осложнены ХБП) [56,63,128]. Распространенность ХБП первой–второй стадий у женщин детородного возраста (20–39 лет) составляет не менее 3%, а ХБП третьей – пятой стадии – примерно 0,6–0,7% [128].

Отмечается увеличение частоты ХБП в популяции. По данным Фетелютиной Ф.К. за последние 20 лет в РФ число беременных с патологией почек увеличилось в 4 раза [37]. Это увеличение связано в том числе и с вероятностью длительного малосимптомного течения почечных дисфункций, иногда вплоть до терминальной стадии почечной недостаточности. Данное латентное течение может длиться годами [70]. Благодаря этой специфике нефрологическая патология относится к категории болезней – «тихих убийц» (Прокопенко Е.И.,2015). По данным Козловской Н.Л., 2020 г, среди беременных немало не осведомленных о наличии у них почечной патологии (более чем у 40% диагноз ХБП впервые был выставлен во время беременности). По данным Никольской И.Г. (2019 г), диагноз нефрологического заболевания впервые был установлен во время беременности у 22,8% обратившихся на специализированный акушерский прием беременных с клинико-лабораторными изменениями при исследовании почек и мочевыводящих путей.

Помимо роста частоты почечных дисфункций, отмечается и сдвиг заболеваемости ХБП в сторону репродуктивного возраста. Благодаря прогрессу в нефрологии, реаниматологии, неонатологии стало возможным предоставление шанса материнства тем категориям нефрологических пациентов, которым ранее в нем отказывалось [83].

По статистическим данным смерть от осложнений почечной дисфункции наступает относительно редко. Это связано с развитием методов ЗПТ (трансплантация почки и диализ) [42]. По данным Регистра Российского диализного общества, в 2015 году разные типы ЗПТ получили более 35 000 человек, прирост этих пациентов составляет в среднем 10,8% в год [36]. Успехи в оказании диализной и акушерской помощи привели к повышению показателей живорождения у женщин, находящихся на диализе, поэтому беременность для молодых женщин с тХПН стала более вероятна и безопасна. Случаи успешной беременности у женщин, получающих программный гемодиализ, описаны и в отечественной литературе [21,138]. Последние данные из центров, использующих

интенсивные режимы гемодиализа во время беременности, сообщают о частоте живорождения, превышающей 80% [148].

При нефрологических болезнях по мере прогрессирования изменений почечной морфологии меняется и гемодинамика в почках.

Особенностью почечного кровотока как при неосложненной беременности, так и у беременных с ХБП является его увеличение: при неосложненной беременности отмечается увеличение в ранние сроки на 30-50% и в середине беременности и далее отмечается постепенное снижение к родам [46]. Физиологическая гестационная гиперфильтрация может маскировать исходное умеренное снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), то есть отмечается временное (только в период гестации) увеличение СКФ и как следствие – снижение уровня креатинина в сыворотке крови. Эти процессы могут стать причиной формального перевода пациентки из более тяжелой стадии ХБП в более легкую (G.B. Piccoli, 2015). Таким образом, без знания этих особенностей, могут возникнуть сложности диагностики стадии ХБП у беременных. Учитывая, что ХБП связана с повышенным риском неблагоприятных перинатальных исходов, начиная с ее ранней стадии, в том числе при отсутствии артериальной гипертензии и протеинурии, вопрос поиска ранних скрининговых маркеров почечной дисфункции у беременных является актуальным.

Взаимоотношения между почками и плацентой носят двусторонний характер. С одной стороны, ХБП во время беременности-это фактор риска гипертензивных осложнений беременности, преждевременных родов, необходимости кесарева сечения, потребности новорожденных в интенсивной терапии, риска развития преэкламсии (ПЭ). С другой стороны, ПЭ может вызывать дисфункцию почек через ОПП, канальцевое повреждение, потерю подоцитов [23,122].

По мере прогрессирования ХБП отмечается и более высокая частота присоединения ПЭ (G.B. Piccoli, G. Cabiddu et. al, 2017). В данном исследовании ПЭ была выявлена у пациенток с ХБП в 33% случаев.

Преэкламсия-системное заболевание, первично поражающее эндотелий капилляров микроциркуляторного русла. При ХПН или ХБП с ХАГ и/или патологической протеинурией, как правило, изначально имеется дисфункция эндотелия еще до наступления беременности [21]. Важен тот факт, что в гломерулярном аппарате почки сосредоточено 80% всего эндотелия и поражение гломерулярного эндотелия создает готовность организма к развитию системной эндотелиальной дисфункции.

Клинические и лабораторные признаки, наблюдаемые при хронической болезни почек (ХБП), очень сходны с симптомами преэклампсии. В связи с этим, цель современных исследований состоит в совершенствовании дифференциальной диагностики ПЭ, прогнозировании ПЭ, предотвращении ее ранней манифестации, уменьшении выраженности проявлений.

Изучение возможных изменений, связанных с присоединением ПЭ у пациенток с ХБП, является крайне актуальным.

Цель исследования

Улучшение исходов беременности при ХБП путем совершенствования ранней диагностики осложнений и изучения закономерностей нарушения почечной гемодинамики.

Задачи исследования

1. Выявить особенности течения беременности и родов, перинатальных и материнских исходов у пациенток с ХБП различных стадий.

2. Изучить динамику допплерометрических показателей почечного кровотока у беременных с ХБП в зависимости от стадии ХБП.

3. Определить ранние допплерометрические критерии почечной дисфункции у беременных с ХБП.

4. Разработать гемодинамические критерии присоединения ПЭ на основании почечной допплерометрии у пациенток с ХБП и сопоставления их с кровотоком в маточных артериях.

Научная новизна исследования

Впервые проанализирован почечный кровоток путем допплерометрии у беременных с различными стадиями ХБП.

Выявлены допплерометрические скрининговые маркеры ХБП и ХПН у беременных в различные сроки гестации, что важно, учитывая немалое количество беременных, не осведомленных о наличии у них почечной патологии.

Впервые представлены допплерометрические дифференциально диагностические критерии присоединения ПЭ у пациенток с ХБП.

Выявление допплерометрических скрининговых маркеров ХБП у беременных и маркеров присоединения ПЭ при ХБП позволило оптимизировать программу наблюдения и терапии беременных с патологией почек.

Теоретическая и практическая значимость

С целью определения почечной дисфункции (скрининга ХБП и ХПН у беременных), дифференциальной диагностики ПЭ и декомпенсации ХБП разработан допплерометрический протокол с измерением таких допплерометрических параметров, как PSV, EDV, IP, IR и S/D в почечных и междолевых артериях с обеих сторон.

Полученные в работе данные позволили предложить таблицы допплерометрического исследования почечного кровотока у беременных с ХБП 1-5 стадий, которые возможно использовать в качестве «нормативных» критериев для оценки артериального почечного русла у беременных с ХБП.

Предложен допплерометрический скрининговый маркер ХБП и ХПН у беременных, что особенно актуально для пациенток, не имеющих до беременности установленного диагноза ХБП в анамнезе. Соответственно, данное техническое решение позволит выделить группу пациенток, которым требуется углубленное обследование с целью подтверждения диагноза. Раннее выявление ХБП во время беременности даст возможность вовремя начать профилактические мероприятия, способствующие снижению гестационных и перинатальных осложнений и прогрессированию ХБП у пациенток.

Предложенная комплексная оценка допплерометрических показателей позволит с достаточной степенью уверенности проводить дифференциальную диагностику между ПЭ и обострением заболеваний почек, а разработанный калькулятор является удобным инструментом для данной диагностики.

Методология и методы исследования

Дизайн исследования

Выполнено проспективное нерандомизированное контролируемое исследование на базе отделения ультразвуковой диагностики ГБУЗ МО МОНИИАГ.

За 2019–2022 гг. было выполнено обследование 283 пациенток, из них 233-беременные с ХБП и 50 здоровых беременных.

Был проведен сбор анамнеза с анализом документации. Проанализированы заключения нефролога, акушера-гинеколога, лабораторные показатели, такие как клинический анализ крови, креатинин сыворотки крови, проба Реберга, оценка АД (3 раза в день), перинатальные исходы, в том числе отдельным пунктом исследования стало такое осложнение у беременных с ХБП, как ПЭ. Проведено ультразвуковое исследование плода с допплерометрией, ультразвуковое исследование почек: допплерометрия почечных, сегментарных, междолевых, междольковых артерий с оценкой допплерометрических показателей, таких как PSV, EDV, IP, IR, S/D.

В исследовании анализ данных проводился в 2 этапа.

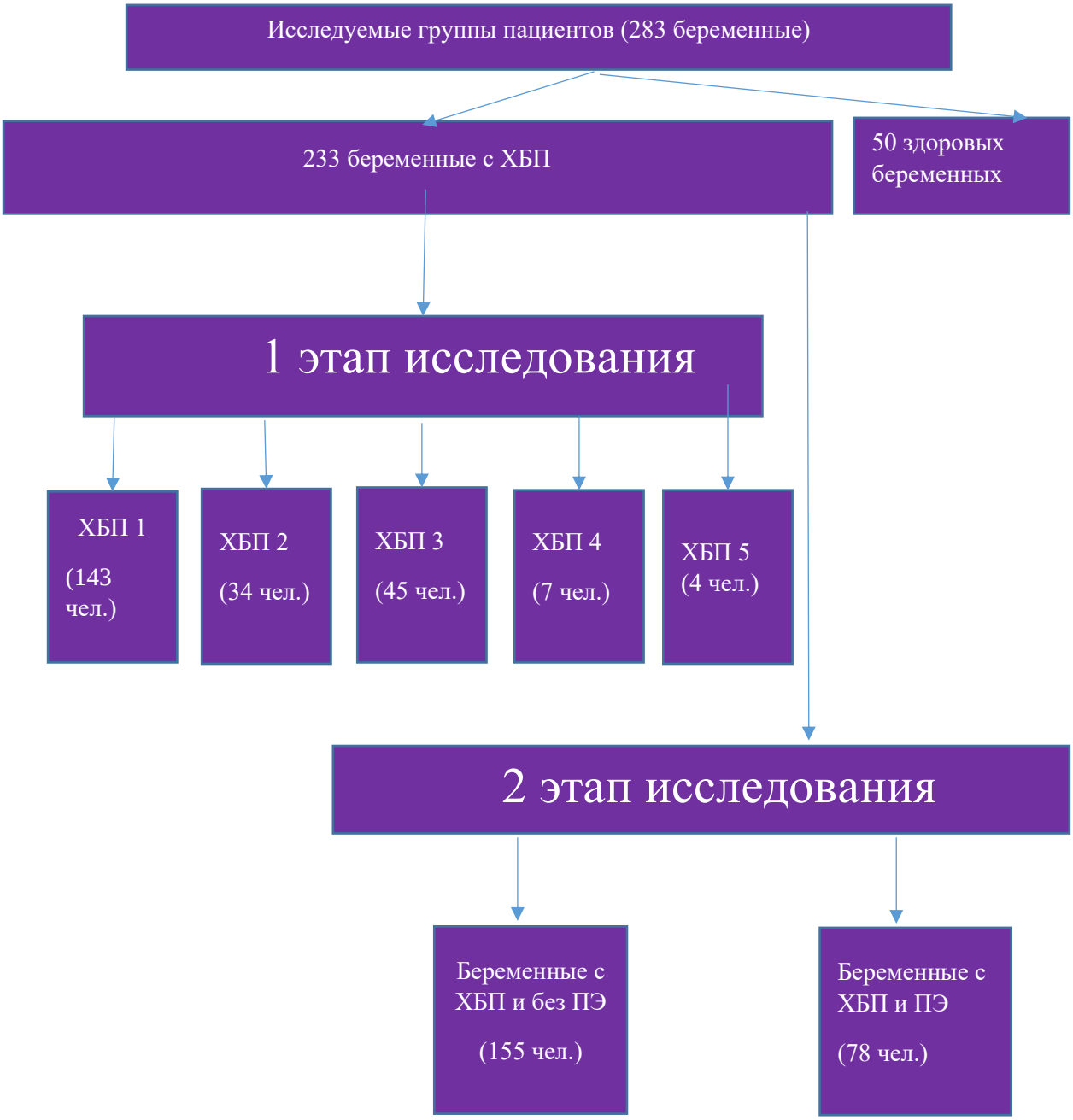


Рисунок 1. Исследуемые группы пациентов.

На первом этапе группа пациенток с ХБП разделена на 5 подгрупп по стадиям ХБП с учетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ): ХБП 1(143 чел.), ХБП 2 (34 чел.), ХБП 3 (45 чел.), ХБП 4 (7 чел.), ХБП 5 (4 чел.). Пациенткам с 5 стадией ХБП проводился гемодиализ. Исследование в каждой подгруппе проводилось в следующие сроки гестации: до 12 нед.6 дней; 13–21; 22–25; 26–28; 29–31; 32–34; 35–37; 38–40 нед.

На втором этапе исследования сравнивались допплерометрические показатели у пациенток с ХБП с ПЭ и без ПЭ.

Беременные разделены на 2 группы. В первую (контрольную) группу вошли пациентки с ХБП и без ПЭ (155 чел.). Во вторую – беременные с ХБП и ПЭ (78 человек) умеренной и тяжелой степени (68 и 10 человек соответственно). Также все беременные были распределены на 5 подгрупп по стадиям ХБП с учетом скорости клубочковой фильтрации (рекомендации KDIGO, Клинические рекомендации «Хроническая болезнь почек (ХБП)», 2021). Исследование проводилось по триместрам беременности.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Частота осложнений беременности возрастает с усугублением стадии ХБП. При ХБП 3 стадии риск преждевременных родов в 13,3 раза выше, необходимость перевода новорожденных на 2 этап выхаживания в 7,7 раз выше по сравнению с 1 и 2 стадией заболевания.

2. Наиболее информативным маркером почечной дисфункции у беременных является PSV в междолевых артериях. Измерение данного допплерометрического параметра позволяет проводить скрининг ХБП во II и III триместрах и скрининг ХПН в I, II, III триместрах. По мере нарастания степени тяжести процесса происходит ухудшение почечной гемодинамики с вовлечением магистральных сосудов (почечных артерий): отмечается значимое снижение PSV почечных артерий, начиная с 3 стадии ХБП.

3. Использование одного гемодинамического критерия в качестве однозначного маркера присоединения ПЭ у беременных с ХБП неинформативно. Дифференциальную диагностику ПЭ и декомпенсации ХБП позволяет провести комплексная оценка допплерометрических показателей в почечных, маточных артериях в совокупности с клиническими показателями. Разработанный калькулятор является удобным инструментом для данной диагностики.

4.С целью определения почечной дисфункции (скрининга ХБП и ХПН у беременных), дифференциальной диагностики ПЭ и декомпенсации ХБП в протокол исследования почечной гемодинамики у беременных необходимо

включить: допплерометрию почечных и междолевых артерий с обеих сторон с оценкой таких параметров, как PSV, EDV, PI, RI, S/D.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автором изучены отечественные и зарубежные источники литературы, разработан дизайн научного исследования, поставлены задачи исследования, проведен сбор и анализ анамнеза. Проведены ультразвуковые и допплерометрические исследования плодов и почек беременных. Создана база данных, включающая анамнестические, клинические, ультразвуковые, допплерометрические данные. Проанализированы результаты исследования, сформулированы выводы, разработаны практические рекомендации, подготовлены материалы диссертационного исследования.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность результатов исследования подтверждается оптимальным количеством пациенток, включенных в исследование, а также использованием современных методов исследования. Анализ данных проводили с программного обеспечения: «Microsoft Office, Excel 2016», SPSS 23.0.0 (IBM, USA). Различия считались статистически достоверными при значении $p<0,05$. Выводы и практические рекомендации подкреплены данными, представленными в таблицах и рисунках, закономерно вытекают из результатов исследования и подтверждают положения, выносимые на защиту

Апробация и внедрение полученных результатов

Результаты настоящего исследования и разработанные на их основе практические рекомендации внедрены в работу отделений ультразвуковой диагностики ГБУЗ МО МОНИИАГ.

Апробация диссертации проведена на заседании Учёного совета Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» 13 июня 2023 года.

Материалы диссертации доложены и обсуждены

Результаты работы доложены и обсуждены на следующих мероприятиях:

VIII Общероссийский семинар «Репродуктивный потенциал России: весенние контраверсии. (Москва, 16.03.2023): доклад «Преэкламсия или декомпенсация хронической болезни почек? Возможности комплексной оценки почечной гемодинамики у беременных».

VII Международный междисциплинарный Саммит «Женское здоровье» 28-31 мая 2023 г: Гемодинамика почек в дифференциальной диагностике патологии беременности. Марьянова Т.А. Климова И.В., Никольская И.Г.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 9 работ, в том числе 2 – в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, из них 3 статьи опубликованы в журналах, включенных в международную реферативную базу данных Scopus.

В числе публикаций 2 пособия для врачей:

– «Тактика ведения беременных с хронической болезнью почек». Москва,2014;

– «Беременность при хронической болезни почек». Москва, 2022.

Подана заявка на патент. Регистрационный номер уведомления 2023109552

Структура и объем диссертации

Диссертация написана на русском языке, состоит из введения, 5 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа изложена на 154 страницах машинописного текста, содержит 27 таблиц и 35 рисунков. Библиографический указатель включает 161 источник: 49 отечественных и 112 зарубежных авторов.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ИЗМЕНЕНИЕ ДОППЛЕРОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ПОЧЕЧНЫХ СОСУДОВ ВО ВРЕМЯ НЕОСЛОЖНЕННОЙ И ОСЛОЖНЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Анатомия почек.

Почки –это парный орган обычно бобовидной формы, локализующийся в забрюшинном пространстве в поясничной области брюшной полости по обе стороны от позвоночного столба.

Морфо-функциональной единицей почки является нефрон, которых в каждой почке насчитывается более 1 миллиона. Каждый нефрон состоит из: клубочка, капсулы Шумлянского-Боумена и системы канальцев. Клубочек -это скопление капилляров. Петли капилляров, составляющих клубочек, погружены в полость капсулы Шумлянского-Боумена. Капсула имеет двойные стенки, между которыми находится полость. Полость капсулы переходит непосредственно в полость канальцев. Большая часть нефронов расположена в корковом веществе почки. Только 15 % всех нефронов расположены на границе между корковым и мозговым веществом почки, они называются юкстамедуллярными нефронами. Таким образом, корковое вещество почек представлено нефронами, кровеносными сосудами, соединительной тканью. Канальцы нефронов образуют что-то наподобие петли, которая проникает из коркового вещества в мозговое. Также в мозговом веществе расположены собирательные трубочки, по которым моча, образовавшаяся в нефроне, выводится в почечные чашечки

1.2 Ангиоархитектоника почек.

Почечные артерии отходят от аорты на 10-20 мм ниже брыжеечной артерии (диаметр их 3-5 мм). Почечная артерия делится на переднюю и заднюю ветви, которые далее делятся на несколько сегментарных артерий (диаметр их 2,1-2,3 мм). Все эти сосуды находятся в пазухе почки. Сегментарные артерии на уровне мозгового вещества делятся на междолевые артерии (диаметром около 1,5 мм, они проходят между пирамидами в почечных столбах). Междолевые артерии продолжаются в дуговые артерии (диаметром 1,3-1,5 мм), которые находятся на

границе между мозговым и корковым веществом. Дуговые артерии продолжаются в междольковые, расположенные в корковом веществе. От междольковых артерий расходятся внутридольковые артерии (aa. intralobulares), от которых начинаются приносящие артериолы (arteriolae afferentes).

От верхних внутридольковых артерий приносящие артериолы направляются к корковым и промежуточным нефронам, от нижних - к юкстамедуллярным нефронам. В связи с этим в почках условно различают кортикальное кровообращение (большой круг) и юкстамедуллярное кровообращение (малый круг).

Приносящие артериолы делятся, формируя первичную капиллярную сеть (капиллярный клубочек) в корковом веществе. Кровь из капиллярного клубочка поступает в выносящую артериолу, которая снова делится и образует вторичную капиллярную сеть: выносящие артериолы корковых нефронов ветвятся и образуют перитубулярную сеть капилляров, в которые из канальцев почки поступают реабсорбированные вещества (затем перитубулярные капилляры сливаются и формируют звездчатые вены). Выносящие артериолы юкстамедуллярных нефронов дают начало множеству прямых капиллярных петель (прямые сосуды), которые спускаются в мозговое вещество и впадают в прямые венулы [9]. Капилляры вторичной капиллярной сети, помимо выполнения специфических функций почки, питают ткань почки.

Имея представление о ветвлении почечной артерии, можно понять процесс поступления крови в капилляры, которые играют важную роль в механизме образования мочи. Отток крови из капилляров вторичной капиллярной сети происходит в звездчатые вены (корковые нефроны) или прямые венулы (юкстамедуллярные нефроны), затем в междольковые вены – дуговые вены – междолевые вены – сегментарные вены – почечную вену – нижнюю полую вену.

1.3 Допплерометрия почечных сосудов. История вопроса.

Известно, что традиционные методы исследования сосудистой системы почки и кровотока в ней, такие как ангиография, радиоизотопные методики, сцинтиграфия у беременных имеют значительные ограничения из-за

неблагоприятного воздействия излучения на плод [89]. В связи с этим в акушерской практике доминирующая роль с целью оценки почки и почечного кровотока принадлежит ультразвуковому исследованию.

Метод является неинвазивным и достаточно прост, что позволяет проводить динамическое наблюдение и исключает неблагоприятное воздействие на организм развивающегося плода.

В урологии и нефрологии допплерометрический метод оценки почечной гемодинамики начал применяться с 1969 года, когда Sampson впервые измерил кровоток в почечной артерии и записал процессы отторжения трансплантата. Дальнейшее изучение почечного кровотока с использованием данного метода производилось, в основном, для оценки состояния пересаженной почки. Были разработаны диагностические критерии острого отторжения трансплантата [51,54]. Для оценки состояния почечного трансплантата применили методику измерения кровотока в почечных артериях и их внутриорганных ветвях.

1.4 Характер изменений допплерометрических параметров артерий почек при неосложненной беременности.

При неосложненной беременности развивается целый ряд адаптационно-приспособительных процессов: гиперволемия, изменение содержания в крови электролитов и неэлектролитов, в которых почки принимают непосредственное участие [5,30,60,112].

При неосложненном процессе гестации происходит нарастание объема циркулирующей крови (в основном за счет жидкого компонента плазмы), начиная с первого триместра. ОЦК прогрессивно увеличивается, начиная с 6–8-й недели гестации, и достигает максимума к 30-й неделе с последующими небольшими изменениями [5]. По данным других авторов максимальное увеличение ОЦК приходится примерно на гестационный срок 34-36 недели. [86].

Во время беременности отмечается уменьшение ОПСС, которое зависит от снижения тонуса артериол, отмечается увеличение кровотока вследствие возрастания ОЦК и МОС [102]. Снижение ОПСС наиболее выражено (в среднем на 28,9%) между 29-й и 32-й неделями. [16,33,48,49]. Снижение сосудистого

сопротивления связано так же с образованием маточно- плацентарно-плодового кровообращения с низким сопротивлением, а также с сосудорасширяющим действием эстрогенов и прогестерона [16,132].

Кровоснабжение почек в норме составляет 22 % сердечного выброса или 1100 мл/мин. Принимая во внимание, что масса почек составляет примерно лишь 0,4% массы тела, очевидно, что по сравнению с другими органами кровоснабжение почек крайне высокое. В среднем СКФ у взрослого человека составляет 125 мл/ мин или 180 л/ сут, канальцевая реабсорбция 178,5 л/сут., с мочой удаляется ежедневно около 1,5 л жидкости [5]

Выделяют 2 структурно и функционально разных круга кровообращения в почках: большой (кортикальный) и малый (юкстамедуллярный) [24].

В физиологических условиях перераспределение крови в почках происходит таким образом, что 85-90% крови течет по кортикальному и лишь 10-15% по юкстамедуллярному пути (Trueta J 1953). Однако, при определенных условиях основная масса крови может циркулировать по укороченному пути; тогда юкстамедуллярный путь становится своеобразным шунтом (шунт Труета), по которому кровь сбрасывается в пирамиды, минуя корковое вещество, что ведет к избирательной ишемии коры вплоть до развития кортикальных некрозов почки [9].

Функциональное состояние почек во многом определяется характером их кровоснабжения [46,47].

Изменение волюмо- и осморегулирующей почечных функций связано с увеличением ОЦК и направлено на повышение эффективности процессов выведения из организма беременных продуктов обмена [52,104].

Во время беременности отмечается временное (в период гестации) повышение ОЦК и увеличение СКФ, поэтому концентрация осмотически активных веществ в крови беременных ниже, чем у небеременных. Физиологическая клубочковая гиперфильтрация объясняет снижение концентрации креатинина и мочевины плазмы крови при беременности и повышение их экскреции с мочой.

Проведенные исследования позволили выявить ряд закономерностей почечной гемодинамики при неосложненном процессе гестации. Ряд авторов

отмечали увеличение почечного кровотока в первом триместре и постепенное его снижение ближе к родам. Увеличение почечного кровотока в ранние гестационные сроки достигает 30–50% по сравнению с показателями у небеременных [46,113]. По данным М.М. Шехтмана [46,47] при неосложненной беременности почечный кровоток составляет в среднем 1100 мл/мин, в первом триместре он увеличивается до 1450 мл/мин, во втором и третьем – уменьшается до 1150 мл/мин и 1050 мл/мин соответственно. В последние три недели перед родами почечный кровоток снижается до 820 мл/мин.

Клубочковая фильтрация, как и почечный кровоток в 1 триместре увеличивается на 30–50%, а затем уменьшается. У небеременных она составляет 105 мл/мин, в 1 триместре 135 мл/мин, во 2-м – 115 мл/мин, в 3-м – 110 мл/мин, а за 3 нед до родов – 90 мл/мин (Александрова Л.А., 1988; Шутка Б.В., 1989; Шехтман М.М,2005).

А.О. Фрейдин, А.С. Климкин и соавт. [38] в своем исследовании получили другие данные относительно почечного кровотока в I триместре физиологически протекающей беременности. По результатам их работы происходят достоверные изменения кровотока в артериях второго порядка обеих почек – увеличение RI, PI, S/D. Таким образом, авторы делают выводы об общем снижении кровотока в обеих почках в первом триместре беременности.

Выполнены работы по изучению почечной гемодинамики у здоровых беременных.

По результатам Верзаковой И.В., Сетоян А.С. [3] по мере увеличения срока беременности определяется тенденция к уменьшению скоростей почечного кровотока. В III триместре их величины в почечных и сегментарных артериях достоверно ниже, чем в первом триместре. PSV – на 14,4 и 11,3%, Vmin – на 18,7% и 22,5% соответственно. Полученные результаты совпадают с данными М.М. Шехтмана [46,47] об увеличении почечного кровотока у здоровых беременных в I триместре и его снижении в III. Происходит существенное снижение показателя RI во всех отделах по сравнению с 1 триместром.

По данным Стрижакова А.Н. [32,33] отмечалось прогрессирующее снижение периферической сосудистой резистентности в почечных артериях и их внутриорганных ветвях, начиная с 12 недель. Наиболее выраженное уменьшение S/D наблюдалось в 13–18 недель. В последующие сроки продолжалось постепенное уменьшение периферической сосудистой резистентности в почечных артериях и их внутриорганных ветвях до 36 недель, когда обнаруживались минимальные численные значения S/D. После 37 недель неосложненной беременности отмечено повышение сосудистой резистентности в исследуемых сосудах.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о наличии определенных компенсаторных реакций почечной гемодинамики, выражающихся в прогрессирующем снижении периферической сосудистой резистентности на протяжении неосложненной беременности и незначительном ее повышении непосредственно перед родами.

Сравнительный анализ почечной и маточно-плацентарной гемодинамики [16,33,105] показал, что наиболее выраженное снижение сосудистой резистентности в этих бассейнах отмечается в 13–18 недель неосложненной беременности, в среднем на 19,9% для почечных артерий и на 25,4% для маточных артерий. Наблюдаемое выраженное снижение численных значений S/D в рассматриваемых сосудах в 13–18 недель связано с появлением маточно-плацентарного кровообращения.

Снижение резистентности в почечных артериях и их внутриорганных ветвях говорит об увеличении интенсивности почечного кровотока и является ответной реакцией на формирование маточно-плацентарного кровообращения.

Таким образом, определяется параллелизм изменений маточно-плацентарного и почечного кровотока, который позволяет говорить о возрастании интенсивности почечной гемодинамики как физиологической реакции на формирование маточно-плацентарного кровообращения.

Перед родами выявляются различия между маточно-плацентарной и почечной гемодинамикой.

По данным Стрижакова А.Н. [32,33] в конце беременности маточно-плацентарный кровоток остается стабильным, при физиологической беременности спиральные артерии лишаются гладкомышечных элементов и теряют способность к вазоконстрикции. В почечных сосудах подобные процессы не происходят, что было показано морфологическими исследованиями [57,119,130]. То есть они сохраняют способность к системной вазоконстрикции. В конце неосложненной беременности отмечается активизация симпатико-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдестероновой систем, результатом которой является повышение концентрации адреналина (Шехтман М.М., 1980) и активного ренина и ангиотензина II в крови (Старкова Т.Г., 1990), что приводит к повышению сосудистой резистентности в артериях почки. Это снижение почечной гемодинамики направлено на поддержание на достаточно высоком уровне объема циркулирующей крови с целью обеспечения адекватного маточно-плацентарного кровообращения.

Несколько другие данные получены у следующих авторов.

Целью исследования Kurjak A.et al. было изучение RI в почечных артериях при физиологической беременности в сроках 5–12, 13–25 и 26–39 недель. Существенных различий RI правой почечной артерии между разными гестационными сроками не определялось, но была выявлена достоверная корреляция по срокам гестации в левой почечной артерии. У беременных RI левой почечной артерии составлял 0,681±0,029, RI правой почечной артерии – 0,697±0,034 [98].

Markovic VM, Mikovic Z в исследовании по изучению гемодинамики в почечных артериях при неосложненной беременности также не выявили разницы RI и PI между разными триместрами беременности, в послеродовом периоде, небеременными пациентами из группы контроля. Так же не было найдено достоверных различий RI и PI между правой и левой почечными артериями [106].

К схожим выводам пришли Dib FR, Duarte G et al. [71]. По их данным не было выявлено значимых изменений RI и PI в почечной артерии при неосложненной беременности (RI 0,65±0,02, PI 1,18±0,09), также не было выявлено

достоверных различий при сопоставлении этих данных с индексами резистентности у небеременных пациенток из группы контроля RI 0,65±0,03, PI 1,25±0,12. Только PI в левой почечной артерии в сроках 8 и 12 недель (1,08±0,14) значимо отличался от группы контроля (1,29±0,20).

В исследованиях Moe Eggeb T., Leknes Jensen E.J. et al никаких различий в артериальном кровотоке между двумя почками у беременных также обнаружено не было [113].

1.5 Морфологические и гемодинамические изменения почек при ПЭ.

Распространенность преэклампсии (ПЭ) в популяции составляет 2–8% [27]. ПЭ, особенно ранняя (до 34 недель) и эклампсия – основной фактор материнской и перинатальной смертности [88,95].

Преэклампсия провоцируется ишемией плаценты, возникающей при нарушении ремоделирования спиральных артерий, что приводит к дисфункции эндотелия различных сосудов в организме матери [30,78,123,125,131,143].

Поврежденная плацента выделяет в кровоток матери растворимую fms-подобную тирозинкиназу-1(sFlt-1)-антиангиогенный фактор, ингибирующий плацентарный фактор роста (PlGF) и сосудистый эндотелиальный фактор роста VEGF, которые, в свою очередь, обеспечивают нормальное развитие и функцию плаценты [17, 101,134,141,147,158].

Преэклампсия проявляется развитием вновь возникшей артериальной гипертензии (АГ) после 20 недель гестации, или прогрессированием существующей АГ, а так же протеинурии≥0,3 г/ сут. или ≥ 0,3 г/л в 2-х порциях мочи с интервалом в 6 час. Однако, в последних публикациях некоторыми авторами предлагается исключить протеинурию из числа проявлений ПЭ [17, 117,126,149,154] , поскольку ряд исследований показали, что у 10 % женщин с ПЭ отсутствует ПУ, а у 20% беременных с эклампсией (с развитием судорог), отмечается незначительная ПУ [77,96]. Таким образом, ряд авторов склоняется к выводу, что диагноз ПЭ может быть поставлен в отсутствие ПУ пациенткам с АГ, развившейся после 20 недель беременности, при наличии тромбоцитопении, системных проявлений или HELLP-синдрома [96].

При ПЭ отмечается снижение СКФ. Во время неосложненной беременности СКФ возрастает на 40-60% уже в I триместре, достигая показателей 140-170 мл/мин [70]. В результате данных процессов в сыворотке крови уменьшается концентрация мочевой кислоты, креатинина, мочевины. При присоединении ПЭ СКФ уменьшается на 30-40% и более, но показатели креатинина сыворотки крови чаще всего находятся в пределах нормативных значений небеременных женщин и редко превышает 90-100 мкмоль/л [127]. Это может привести к недооцененности степени тяжести состояния беременной, особенно при отсутствии тяжелой АГ и ПУ. В связи с этим «золотым стандартом» оценки почечной функции в период беременности является определение СКФ методом Реберга-Тареева [17].

В исследовании Меркушевой Л.И., Козловской выявлены статистически достоверные различия между группой контроля и обеими группами с ПЭ (ранней и поздней ПЭ), а также при сравнении групп ПЭ между собой [17]. В исследовании, предпринятом авторами, показатели СКФ, рассчитанной методом Реберга-Тареева, при неосложненной беременности составили в среднем 142,5 мл/мин, при ранней ПЭ - 70 мл/мин, при поздней - 95 мл/мин. У 1/3 беременных с ранней ПЭ отмечалось снижение СКФ при нормальном уровне креатинина сыворотки крови [12,13].

Гистологические изменения почеченой ткани, выявляемые при преэклампсии, определяются как капиллярный эндотелиоз (в виде отека клубочкового эндотелия, отслойки от базальной мембраны, утратой эндотелием фенестр), а также подоцитопатия [17,91,146]. В связи с этими поражение почек при ПЭ, вероятно, можно рассматривать как особый тип тромботической микроангиопатии (ТМА) [59,94,107,140]. ТМА - клинико-морфологический синдром, формирующийся в связи с тромботической окклюзией сосудов микроциркуляторного русла различных органов, в том числе и почек. При тяжелой ПЭ в капиллярах клубочков и в мелких внегломерулярных сосудах выявляются тромбы и фибрин [145,155], возможен фибриноидный некроз и склероз междольковых артерий, которые могут возникать вследствие прямого повреждающего воздействия тяжелой АГ в момент ПЭ.

Однако, умеренно выраженный эндотелиоз выявляется у 1/3 беременных с гестационной АГ при отсутствии ПЭ, а минимальный эндотелиоз может присутствовать и при неосложненной беременности [75,114].

В настоящее время немалое количество исследований подтверждает, что sFlt-1 или анти-VEGF вызывают ингибирование VEGF, что, в свою очередь, может вызвать гломерулярное поражение [65,109]. Таким образом, ПЭ представляет собой клубочковый эндотелиоз и подоцитопатию [69,96,99,134,156]

Получены данные о том, что VEGF важен для поддержания здоровья и репарации гломерулярного эндотелия, а его отсутствие вызывает протеинурию и ТМА, напоминающую патологические гломерулярные изменения при преэклампсии [118,144]

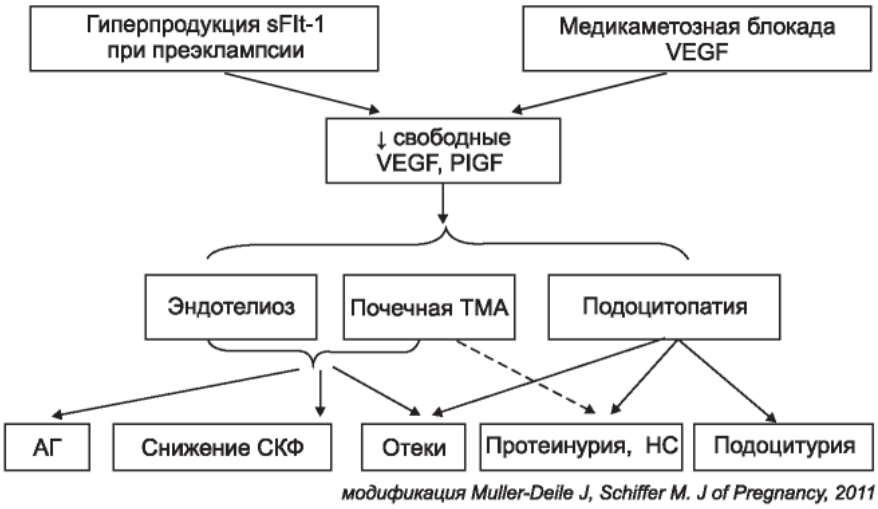


Рисунок 2. Блок-схема поражения почек при блокаде VEGF.

В снижении почечной функции, вплоть до развития острой почечной недостаточности при ПЭ основная роль принадлежит нарушению кровообращения органа. Уменьшение почечной гемодинамики при ПЭ установлено рядом исследователей [46,47].

Волемические нарушения имеют особое значение в патогенезе ПЭ. При ПЭ отмечается гиповолемия, которая вызывает активизацию ренин-ангиотензин-альдестероновой системы, приводящую к задержке натрия и увеличению общего

периферического сопротивления (Brown M.A. И соавт.,1986; Nicholson E.C., Btfown M.A.,1987; Valenzuela G.,1989).

Почкам принадлежит роль основного органа мишени в патогенезе синдрома полиорганной недостаточности, развивающегося при ПЭ [26,87].

Изменения почечной гемодинамики, приводящие к синдрому почечного компартмента, следует рассматривать в качестве потенциального фактора патогенеза преэклампсии [135,137]. Так, недавние исследования показали, что сдавление левой почечной вены беременной маткой у женщин с недостаточностью ипсилатеральных коллатералей может привести к повышению внутрипочечного давления, что впоследствии приведет к ишемии почек и развитию гипертонии [150].

Тот факт, что патология эндотелия при ПЭ с последующей вазоконстрикцией является ранним событием, происходящим до появления клинических симптомов [131], поддерживает идею о том, что индексы сопротивления почечных сосудов могут быть предикторами ПЭ, сравнимыми с повышенными значениями PI маточных артерий в I триместре беременности высокого риска [131]. Исследования, проведенные у больных сахарным диабетом, также показали, что изменения RI почек были очевидны до того, как было обнаружено нарушение почечной функции [93].

В работах Т.Н. Чистяковой (1984) при рассмотрении корреляционных связей установлена обратная зависимость величины почечного плазмотока от уровня общего сопротивления почечных сосудов. У беременных с ПЭ происходит возрастание общего сопротивления почечных сосудов, которое зависит от клинических проявлений заболевания [32,34].

Возрастание сопротивления току крови в сосудах почки при ПЭ в 2-3 раза подтверждено также исследованиями В. Я. Голота, В. К. Кутас (1981).

Работами Наточина Ю.В и соавт. [20] показано, что в некоторых патологических ситуациях, в том числе при ПЭ, возникает "шунтирование” крови, кровь "сбрасывается” в мозговое вещество, минуя корковое, где расположены клубочки и проксимальные канальцы по системе прямых сосудов и сосудов юкстамедуллярных нефронов. За счет такого перераспределения крови возникает

относительная ишемия коры почки, что влечет за собой нарушение фильтрационной и секреторной функции почек. Крайняя степень ишемии корковой зоны почек приводит к развитию некротических изменений и развитию острой почечной недостаточности, осложняющей крайне тяжелые формы ПЭ.

Клиренсовые методы позволяют лишь предположить подобное "перераспределение" внутрипочечной гемодинамики, так как оценка внутриорганного кровообращения производится косвенным путем: по величине клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции. Применение допплерометрии дает возможность определить, на каком уровне и насколько значимо нарушается внутрипочечная гемодинамика при ПЭ [33].

В работах Шехтмана [46,47] отмечено, что при легких формах ПЭ происходит спазм эфферентных артериол клубочков почки, снижение кровотока в корковом слое, что проявляется повышением периферической сосудистой резистентности в артериях паренхимы. При этом компенсаторно увеличивается кровообращение в мозговом слое за счет «сбрасывания» крови по системе прямых канальцев и сосудов юкстагломерулярных нефронов. Перераспределение внутрипочечного кровотока за счет открывающихся шунтов Труета свидетельствует о максимальной напряженности механизмов почечной ауторегуляции.

Bahser N, Godehardt E. et al. проанализировали значения RI и PI междолевых сосудов почек с целью диагностики ПЭ (исследование проводилось на 24-й неделе беременности). Были получены следующие результаты: RI 0,63 ± 0,05 у пациенток с ПЭ, RI 0,59 ± 0,056 у здоровых беременных (P <0,003), PI (1,15 ± 0,19 у пациенток с ПЭ, PI 0,92 ± 0,13 у здоровых беременных (P <0,0001). По данным показателям индексов резистентности было выявлено 84,2% беременных с ПЭ. [58]

Ахмедов Ф.К., Туксанова Д.И. [1] изучали особенности гемодинамических нарушений в печени и почках (на уровне почечных, сегментарных и междолевых артерий) у беременных с ПЭ. Авторами отмечена положительная корреляция между IR и тяжестью преэклампсии. В дистальном отделе почечной артерии в группе беременных с умеренной ПЭ (II группе) IR составил 0,65± 0,01, в группе

беременных с тяжелой ПЭ (III группе)-0,65±0,02. В сегментарных артериях IR во II группе составил 0,67±0,02, в III группе-0,69±0,01. В междолевых артериях значение IR составило во II группе 0,61±0,02, в III группе-0,63±0,01. Авторы предложили рассматривать высокие значения индексов резистентности в артериях и венах почек и печени как предиктор развития тяжелой ПЭ до его клинической манифестации. Чувствительность метода диагностики составила 89,9 %, специфичность 92,1 %.

Учитывая, что поражение почек при ПЭ следует рассматривать как особый тип тромботической микроангиопатии (ТМА) [59,140], интересна работа Т.В. Кирсановой, Н.Л. Козловской и соавт., в которой они изучали особенности внутрипочечной гемодинамики при ТМА методом ультразвуковой допплерографии (УЗДГ) для оценки его возможности в диагностике микроангиопатического поражения почек [11]. Сравнение показателей гемодинамики у пациентов с ТМА независимо от ее причины выявило снижение скоростей кровотока в междолевых артериях (МА) и дуговых (ДА) у 92% пациентов. Изменение кровотока оказалось наиболее выраженным в ДА, при этом у 25% больных кровоток был настолько снижен, что не удалось определить его скоростные параметры. Ишемический характер поражения почек подтверждают выявленное обеднение дистального почечного кровотока в режиме ЦДК, снижение систолических скоростей, инфаркты почек и мозаичное снижение индекса резистентности в дистальном почечном сосудистом русле (чередование RI в диапазоне от 0,38 до 0,71), свидетельствующее о чередовании зон ишемии и нормально кровоснабжаемых участков коры. Выявленное чередование различных кровотоков, вероятнее всего, может свидетельствовать о действии двух противоположенных механизмов: микротромбообразования, которое приводит к повышению периферического сопротивления, и артериовенозного шунтирования, снижающего периферическое сопротивление. Вероятнее всего, конечный результат (низко- или высокорезистентный кровоток) будет зависеть от того, какой из этих механизмов преобладает. Выраженность ишемии авторы классифицировали на умеренную ишемию (УЗГД-картина выражалась в

обеднении внутрипочечного кровотока, снижении скоростных показателей в дуговых и междолевых артериях при нормальных параметрах в сегментарных) и выраженную ишемию (УЗДГ-картина выражалась в прослеживании внутрипочечного кровотока только до междолевых артерий). Авторы полагают, что выявленные УЗ-признаки высокоспецифичны для ТМА независимо от ее генеза.

Nielab Bahser , Erhard Godehardt так же в своей работе [58] проанализировали роль индексов сопротивления в междольковых артериях почек, измеренных с помощью ультразвукового допплерографического исследования, в диагностике ПЭ. Группы сравнения – женщины с преэклампсией (n = 24) и здоровые беременные (n = 24). Всем пациенткам было проведено ультразвуковое допплеровское исследование внутрипочечных артерий в период с 24-й недели беременности по 5-ю неделю после родов. Параллельно анализировались показатели артериального сопротивления маточных артерий и артерий пуповины. RI междольковых сосудов (0,63 ± 0,05 у женщин с преэклампсией против 0,59 ± 0,056 у здоровых беременных; P < 0,003), PI (средний ± SD = 1,15 ± 0,19 у женщин с преэклампсией против 0,92 ± 0,13 у здоровых беременных; P < 0,0001) были повышены у пациенток с ПЭ, как и показатели артериального сопротивления a. uterinae и a. umbilicalis. Показатели внутрипочечной резистентности правильно классифицировали 84,2% женщин как имеющих ПЭ. Авторами был сделан вывод, что показатели повышенной внутрипочечной резистентности являются значимым предиктором ПЭ.

Следующие авторы выдвинули предположение о том, что при преэклампсии возникает дисфункция венозной гемодинамики [61,81,82,111].

Salehi M.G et al. [142] стремились определить диагностическую ценность показателей ультразвуковой допплерографии сосудов почек матери в прогнозировании преэклампсии. В исследование были включены 40 беременных со сроком гестации более 20 недель. Проводилась ультразвуковая допплерография с определением индекса резистентности (RI) междолевых артерий правой и левой почки и индекса импеданса почечных междолевых вен (RIVI). Значения RIVI

правой и левой почек были значительно выше в группе с преэклампсией по сравнению с группой здоровых беременных. RI междолевой артерии левой почки при пороговом значении 0,59 имел чувствительность 100% и специфичность 40% при прогнозировании преэклампсии. RIVI левой почки был статистически значимым в прогнозировании преэклампсии (P-0,006). Авторы предположили, что, помимо других рутинных методов, допплерография и измерение RIVI междолевых сосудов могут быть надежными критериями в прогнозировании преэклампсии.

Tinne Mesens, Kathleen Tomsin et al. [111] в своей работе пытались ответить на вопрос, формируется ли дисфункция венозной гемодинамики в начале беременности или развиваются в течение беременности. Были изучены следующие группы пациенток: с ранней преэклампсией (EPE), поздней преэклампсией (LPE), гестационной гипертензией (GH), эссенциальной гипертензией (EH) и неосложненной беременностью (UP). В почечных и печеночных венах матери оценивалось время прохождения венозного пульса матери (VPTT) на ранних сроках беременности и повторно незадолго до родов. Значения VPTT в исследуемых сосудах были нормальными на ранних сроках беременности и приобрели патологическое значение при EPE и LPE. В случаях UP и GH или EH патологических значений VPTT отмечено не было. Авторы приходят к выводу, что венозная гемодинамическая дисфункция при преэклампсии развивается во время беременности. Следовательно, оценка венозной функции беременной для прогнозирования ПЭ должна проводится динамически.

Gyselaers W, Molenberghs G et al. [79] в своих исследованиях определили нормальные значения индекса импеданса междольковых вен почек (RIVI) на протяжении всего гестационного срока при неосложненной беременности и при ПЭ. В группу неосложненных беременностей (UP) вошло 20 человек, в группу ПЭ-40 человек. Каждые 4 недели проводилось измерение RIVI. В случае ПЭ RIVI был значительно выше (0,44), чем при UP (0,36), причем наибольшая прогностическая ценность отмечалась для левых почечных сосудов.

В исследовании Gyselaers W, Mesens T et al. [80] выявили, что индекс импеданса междолевых вен (RIVI) был выше у пациенток с ранней преэклампсией (EPE) по сравнению с пациентками с поздней ПЭ (LPE).

Предполагалось, что границей между ранней и поздней ПЭ был гестационный срок 34 нед. Допплеровские параметры измерялись в следующих диапазонах гестационных сроков: 28- 32 недели и 34-37 недель. В исследование вошли 18 женщин с неосложненной беременностью (UP), 32 беременных с ранней преэклампсией (EPE) ,41 беременная с поздней ПЭ (LPE). RIVI рассчитывался как DeltaV/PSV. Дельта-скорость (DeltaV) рассчитывалась как PSV – EDV. Результаты данных о неонатальном исходе и функции почек у матерей с UP, EPE и LPE: RIVI как левой, так и правой почек был выше у пациентов с EPE по сравнению с пациентами UP, (0.49 +/- 0.13 против 0.36 +/- 0.04, P = 0,0001, и 0.46 +/- 0.15 против 0.33 +/- 0.04, P = 0,0008) и у лиц с LPE (0.41 +/- 0.07 против 0.37 +/- 0.06 , P = 0,04, и 0.38 +/- 0.12 против 0.30 +/- 0.05 , P = 0,009). RIVI был выше у беременных с EPE, чем у беременных с LPE ($P \leq 0,01$), и эта разница была связана с более низкими перцентилями веса при рождении, более высоким уровнем мочевой кислоты в сыворотке крови матери, и более высокой протеинурией. Таким образом, авторы приходят к выводу, что сосудистая дисфункция при ПЭ ассоциируется с аномальными параметрами допплерографии в венозном отделе.

Gyselaers W, Tomsin et.al [82] изучили параметры сердечной, артериальной и венозной гемодинамики при неосложненной беременности (13 человек), гестационной гипертензии (GH) (21 человек), EPE (22 чел.), LPE (34 чел.). Авторы измеряли индекс импеданса на уровне печеночных вен (HVI) и почечных междолевых вен (RIVI), время прохождения венозного импульса (VPTT), RI, PI и время прохождения артериального импульса (APTT) на уровне маточных артерий. Результаты: RIVI в обеих почках был > на15% выше ($P \leq .010$) при LPE и EPE по сравнению с GH и UP. Кроме того, более, чем на 15% для APTT ($P \leq 0,012$) были обнаружены более низкие значения в группах GH, LPE и EPE по сравнению с GH. Авторы пришли к заключению, что по сравнению с UP, аналогичные нарушения функции центральной артерии и APTT были обнаружены при GH, EPE и LPE.

Протеинурия LPE и EPE была связана с повышением RIVI, этого не наблюдалось при GH.

Некоторые авторы в своих работах наоборот опровергли мнение об изменении индекса импеданса почечных междолевых вен (RIVI) при ПЭ.

Так, Sammya Bezerra Maia E Holanda Moura , Paulo Cesar Praciano et al [62]. пришли к выводу, что индекс импеданса материнских междолевых вен почек в первом триместре беременности не прогнозирует гипертензивные нарушения во время беременности. В группу вошли 214 беременных в гестационном сроке от 11 недель до 13 недель 6 дней. Пациенты были разделены в соответствии с исходами на группу с неосложненной беременностью, с ПЭ и группу с гестационной гипертензией. Результаты: Среди 214 пациенток у 22 (10,3%) развилась ПЭ, у 10 (4,7%) – гестационная гипертензия и у 182 – беременность не осложнилась гипертензивными нарушениями (контрольная группа 85,0%). В общей популяции по данным литературы нет различий в индексе импеданса между правой (0,44; 95% доверительный интервал, 0,35-0,50) и левой (0,43; 95% доверительный интервал, 0,35-0,53) сторонами (P = 0,86). Индекс импеданса не различался среди женщин, у которых развилась ПЭ (0,46; 95% доверительный интервал 0,38-0,57), гестационная гипертензия (0,39; 95% доверительный интервал 0,33-0,46) и при неосложненной беременности (0,42; 95% доверительный интервал 0,37-0,50; P = 0,15). С помощью математического анализа авторы установили, что индекс импеданса междолевых вен почек матери в первом триместре не следует рассматривать в качестве маркера гипертензивных нарушений беременности

Amanda Ali , Susan Addley , Stephen Ong [53]сравнили перфузию почек при нормальной беременности и у беременных с ПЭ с помощью трехмерного (3D) ультразвука. Оценивали индекс кровотока (FI), сосудистый индекс (VI) и индекс кровотока васкуляризации (VFI), которые, как полагают, отражают интенсивность кровотока. FI, VI и VFI не отличались между двумя группами. Среднее значение для FI составило 27,9 (7,4) против 27,1 (6,5) между женщинами с неосложненной беременностью и женщинами с ПЭ. Для VI среднее значение составило 72,3 (31,6) против 79,4 (28,7) соответственно. Для VFI среднее значение составило 20,8 (10,8)

против 20,8 (8,1) соответственно. При использовании U-критерия Манна-Уитни не было выявлено никаких статистических различий между группами. Не было никакой корреляции между показателями FI и уровнем креатинина и мочевины у беременных. Таким образом, используя 3D ультразвук, не удалось продемонстрировать разницу в перфузии почек матери при нормальной беременности по сравнению с преэклампсией. Авторы приходят к выводу, что отсутствие наблюдаемой разницы может быть отражением высокой вариабельности 3D-измерений, а не истинного отсутствия различий в почечной перфузии.

К противоположному мнению пришли Eastwood K.A, Hunter A.J. et. al [73]. По их данным показатели васкуляризации плаценты в первом триместре (VI, FI и VFI) могут являться предикторами ПЭ, при этом показатель FI является прогностически значимым во втором триместре.

1.6 Характер изменений допплерометрических параметров артерий почек при хронической болезни почек (ХБП).

До недавнего времени заболевания почек традиционно считались редкими, но в настоящее время их социальная значимость и существенная распространенность не вызывают сомнений. Хронической болезнью почек (ХБП) страдают 10–11% населения во всем мире. При этом распространенность стойкого снижения почечной функции (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) в диапазоне 15–59 мл/мин/1,73 м²) составляет в общей популяции не менее 3,8%. Всемирная организация здравоохранения признала ХБП пятой «болезнью-убийцей» (первые четыре – рак, сердечно-сосудистые заболевания, болезни легких и сахарный диабет [18,64].

Распространенность ХБП в общей популяции высока, при этом признаки поражения почек нередко выявляются и у женщин в репродуктивном периоде. По данным зарубежных авторов, распространенность ХБП первой – второй стадии у женщин детородного возраста (20–39 лет) составляет не менее 3%, а ХБП третьей – пятой стадии – примерно 0,6–0,7% [128]. В этой связи возникает актуальный

вопрос: как влияет ХБП на течение и исходы беременности, а сама беременность – на прогноз заболевания почек? [21].

Для женщин с ХБП пятой стадии, получающих лечение диализом (программным или перитонеальным), как правило, характерны ановуляторные циклы и бесплодие. Тем не менее частота беременности у женщин детородного возраста, находящихся на диализном лечении, составляет около 0,5% в год, при этом далеко не все беременности заканчиваются успешно. В последнее время результаты несколько улучшились – различные исследования и регистры сообщают о рождении живых детей у пациенток, находящихся на диализном лечении, в 40–85% случаев. Случаи успешной беременности у женщин, получающих программный гемодиализ, описаны и в отечественной литературе [21,138].

В связи с широким распространением хронической болезни почек, актуальной задачей является раннее выявление ХБП, оценка прогрессирования хронической почечной недостаточности.

Имеющиеся способы оценки прогрессирования ХПН основаны преимущественно на клинико-лабораторных данных и иногда являются недостаточными, что связано с возможностью многолетнего малосимптомного течения ХПН и полиморфизмом проявлений хронической почечной недостаточности. Достаточно часто сложно оценить выраженность патологического процесса, степень нарушения почечной функции, опираясь только на клинико-лабораторные признаки. Например, такие общеизвестные показатели оценки прогрессирования ХПН, как креатинин и мочевина, могут зависеть от целого ряда факторов (мышечная масса, особенности питания, уровень катаболизма в организме). Использование стандартных рентгенологических и радиоизотопных методов оценки состояния почек в условиях сниженной почечной функции также бывает недостаточно информативно, небезопасно, а порой и противопоказано, особенно во время беременности (Lewis-Jones H.G. 1989; Воробьев П.А., 1998).

Вместе с тем допплерографический метод оценки интенсивности кровотока у больных хроническими нефропатиями привлекает внимание клиницистов вследствие неинвазивности и высокой информативности.

В литературе представлены научные работы, посвящённые изучению почечной гемодинамики путем УЗИ с допплерометрией при ХБП вне гестационного процесса.

Борзунова Н.С., Жданова Т.В., Борзунов И.В., Тутунин М.М. [2] представили данные, полученные в результате анализа показателей периферической ренальной гемодинамики у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) и хронической почечной недостаточностью (ХПН) методом ультразвукового исследования (УЗИ). Из всех изучаемых показателей наиболее значимыми оказались максимальная систолическая скорость и индексы периферического сопротивления, которые достоверно отличаются у пациентов с ХПН. Показатели ренальной гемодинамики оценивались на уровне междолевых артерий. В результате проведенного исследования оказалось, что показатели линейной скорости кровотока и индексы резистентности и пульсации являются наиболее значимыми в оценке периферической почечной гемодинамики. При сравнении показателей ренального кровотока на уровне междолевых артерий наиболее значимые изменения наблюдались в основной группе обследуемых (ХБП с ХПН) по сравнению с группой контроля (здоровых пациентов). Определялось достоверное снижение пиковой систолической скорости $p < 0,05$ и увеличение индексов резистентности и пульсации $p < 0,03$. Ухудшение почечного кровотока проявлялось в снижении максимальной систолической скорости (25,2± 2,76 см/сек) и повышении жесткости артериальной стенки (RI 0,71±0,02, PI 1,37±0,1). В группе сравнения (ХБП без ХПН) наблюдалось достоверное повышение индекса пульсации (1,29±0,08, $p<0,05$) по сравнению с контрольной группой, Скоростные показатели в этой группе оставались в пределах нормативных значений.

Авторами Глазуном Л.О., Полухиной Е.В.и др. в 2002 году был предложен метод оценки прогрессирования хронической почечной недостаточности при хроническом гломерулонефрите (ХГН), основанный на допплерографии [8].

Данный метод заключался в определении средней скорости кровотока и RI в почечных артериях на уровне междольковых артерий паренхимы почки. Исследование проводилось при положении контрольного объема в корковом слое, непосредственно под капсулой почки. По результатам исследований при средней скорости кровотока менее 9 см/с – диагностировалось наличие хронической почечной недостаточности, а при скорости менее 5 см/с наличие терминальной стадии ХПН. Согласно полученным данным определены допплерографические критерии развития у больных хроническим гломерулонефритом (RI более 0,66, средняя скорость кровотока по междольковым артериям менее 9 см/с) и критерии перехода хронической почечной недостаточности в терминальную стадию (RI более 0,75, средняя скорость кровотока по междольковым артериям менее 5 см/с). ….. Дальнейший анализ результатов выявил более высокую информативность критериев средней скорости кровотока на уровне междольковых артерий в сравнении с индексом резистентности как на стадии наступления почечной недостаточности, так и в диагностике перехода в терминальную хроническую почечную недостаточность. Это позволило предложить показатель средней скорости кровотока по междольковым артериям в качестве основного допплерометрического критерия прогрессирования хронической почечной недостаточности.

Большинство научных работ по исследованию УЗИ с допплерометрией у беременных с почечной патологией посвящены изучению кровотока при отдельных нозологиях (например, МКБ, пиелонефрите, гидронефрозе и т. д.) [15,43,100].

В работе Худовековой А. М. [43] одним из методов обследования беременных с ИМП было УЗИ почек с допплерометрией. По результатам исследования при инфекции верхних отделов мочевыводящих путей отмечается повышение резистентности кровотоку как в почечной артерии (0,66±0,01; p=0,01), так и в междолевых артериях (0,67±0,03; p=0,044) по сравнению со здоровыми беременными и беременными с инфекцией нижних отделов мочевыводящих путей.

В почечной артерии чувствительность и специфичность метода составили 76,7% и 93,3%, в междолевых артериях – соответственно 68,3% и 76,7%.

Мальцева А.Н. изучала особенности состояния почечного кровотока у беременных женщин с гидронефрозом во II триместре гестационного периода с целью диагностики данной патологии на доклиническом уровне. В результате работы было выявлено, что у беременных с хроническим пиелонефритом, осложненным гидронефрозом во II триместре гестационного периода, отмечено достоверно значимое увеличение PSV почечной артерии, времени ускорения артериального потока, RI и PI, что в диагностическом плане является важным и ранним критерием развития деструктивного процесса в почках. Также характерным для почечного кровотока у беременных с гидронефрозом авторы считают снижение скорости диастолического кровотока в почечной артерии во II триместре [15].

Несомненным остается тот факт, что артериальная гипертензия является важнейшим маркером прогрессирования хронического заболевания почек. У пациентов с ХБП и АГ происходит более быстрое снижение функции почек, по сравнению с пациентами, имеющими ХБП и нормальное артериальное давление. Системная гипертензия является одним из факторов, вызывающих внутриклубочковую гипертонию, что приводит к прямому повреждению клубочков [74]. При этом в процесс нефросклероза начинают вовлекаться структуры клубочка и интерстиция, что сопровождается перестройкой внутрипочечного сосудистого русла [68,103]. Исследование состояния почечного кровотока, включающее его характеристику на уровне различных звеньев циркуляции крови, дает ценную информацию, помогающую в выборе адекватной тактики лечения больного [85,139].

По мере прогрессирования ХБП растет частота неблагоприятных исходов беременности как для плода, так и для матери [116,136, 137,159]. Известно, что стадия ХБП, наличие ХАГ и/или ПУ более 1 г/сутки являются факторами риска развития гестационных осложнений, определяющими перинатальными исходы и могут влиять на исходы в большей степени, чем нозологический диагноз

[10,22,97,104,160]. По данным Masuyama H, Nobumoto E. Et al. у беременных с ХБП повышенное артериальное давление ухудшало перинатальные исходы гораздо больше, чем повышенная протеинурия [107].

Интересные данные получили Yingdong He 1, Jing Liu 1, Qingqing Cai et al. [84] по исходам беременности у пациенток с хронической болезнью почек 3-4 стадии и влиянии беременности на отдаленную функцию почек. Авторы пришли к выводу, что пациентки ХБП 3-4 стадии на ранних сроках беременности имели достоверно повышенный риск неблагоприятных исходов беременности. Беременность сама по себе, по полученным данным, не ускоряла прогрессирование заболевания почек у пациентов с ХБП 3-4 стадии.

Известно, что подавляющему большинству хронических диффузных заболеваний почек свойственно неуклонное прогрессирование патологического процесса, которое постепенно приводит к потере массы функционирующих нефронов и развитию ХПН.

Диагностика ранних стадий ХБП и своевременное назначение адекватной терапии позволяют приостановить, а иногда и подвергнуть обратному развитию начавшийся патологический процесс в почечных клубочках [39].

Подавляющее большинство авторов едины во мнении о неспецифичности почечных изменений при диффузных нефропатиях и отсутствии возможности установления точной нозологической формы заболевания с помощью метода УЗИ и допплерометрии [6]. Изменения встречаются при различных формах гломерулонефрита, ренальной тромботической микроангиопатии, пиелонефрите, длительной артериальной гипертензии, диабетической нефропатии и других заболеваниях почек.

Исследований по изучению внутрипочечного кровотока путем допплерометрии у беременных с 1 по 5 стадию ХБП на протяжении всего гестационного периода в доступной литературе на данный момент не встретилось.

1.7 Характер изменений допплерометрических параметров артерий почек у беременных с ХБП в случае присоединения ПЭ.

Одной из самых серьезных проблем у беременных с ХБП, особенно при сниженной почечной функции, является более высокая по сравнению со здоровыми женщинами частота развития ПЭ. Чем выше уровень креатинина, тем выше частота ПЭ: при значениях креатинина до беременности 125 мкмоль/л ПЭ развивается у 20% беременных, при его содержании 125-180 мкмоль /л-у 40%, более 180 мкмоль/л-у 60%, а у пациенток на диализе-у 75% [13].

Piccoli GB, Gaglioti P, Attini R, Parisi S, Bossotti C в своих работах предположили, что с помощью допплеровских исследований можно попытаться дифференцировать ПЭ и ХБП у беременных, основываясь на том, что ПЭ представляет собой генерализованный вазоспазм. Авторы анализировали кровоток в маточных артериях, пупочной артерии плода у пациенток с ХБП. В группу были включены беременные с протеинурией (≥ 300 мг / сут.) и артериальной гипертензией. Результаты показали, что нормальный кровоток в маточных и пупочных артериях в значительной степени связан с диагнозом ХБП (p = 0,0018), а нарушения кровотока на этих двух уровнях в большей степени диагностировались у пациенток с ПЭ (P = 0,0233). Авторы уточняют, что для развития данной гипотезы необходимы дальнейшие исследования [127].

Masuyama H, Nobumoto E, Okimoto N, Inoue S, Segawa T, Hiramatsu Y [107]. также проводили попытки дифференцировать ХБП у беременных и ПЭ. В исследование были включены 90 пациенток с подтвержденной ХБП. Учитывая, что у пациенток с ХБП риск развития ПЭ повышен, авторы определяли у данной группы беременных СКФ для оценки почечной функции, а также уровень ангиогенных факторов: sFlt-1растворимую fms-подобную тирозинкиназу) и PIGF (плацентарный фактор роста). Авторами был сделан вывод, что sFlt-1 и PIGF могут быть потенциальными маркерами для дифференциальной диагностики между ПЭ и ухудшением функции почек, связанным с первичным почечным заболеванием.

Molina-Pérez CJ и соавт. также пришли к выводу, что ангиогенные факторы могут помочь дифференцировать ПЭ и ухудшение функции почек [115].

Khattabi Z.F et al. [90]. провели исследование распространенности ХБП у пациентов с ПЭ. Было проанализировано 99 историй пациенток с диагнозом ПЭ. Только у одной беременной диагноз ХБП был известен до развития ПЭ. Распространенность ХБП составила 14%. Из этих 14%: ХБП 1-й стадии выявлена у 57% пациенток, 2-й стадии-у 36%, 3-й стадии-у 7%. При математическом анализе было выявлено, что преждевременные роды и ребенок, нормовесный для гестационного возраста (> 10-го центиля) значительно коррелировали с диагнозом ХБП. Таким образом, авторы делают выводы о распространенности ХБП у женщин с ПЭ и предполагают наличие "фенотипа ХБП", характеризующегося преждевременными родами и адекватным ростом плода, подразумевая, что ХБП совместима с хорошей функцией плаценты, порой вплоть до доношенных сроков.

У беременных с ХБП ультразвуковое допплеровское исследование почечных сосудов может помочь в диагностике присоединения такого осложнения как ПЭ. Эти состояния имеют схожую клиническую картину, в связи с чем дифференциальный диагноз затруднен [63,161]. Поскольку ХБП и ПЭ являются сложными состояниями с многоликой симптоматикой, маловероятно ожидать, что один биохимический или инструментальный маркер позволит полностью дифференцировать эти два состояния.

Таким образом, целью современных исследований является прогнозирование ПЭ, предотвращение ее ранней манифестации, уменьшение выраженности проявлений, которые в силу их сходства с ХБП трудно дифференцировать от последней.

ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП

Настоящая работа выполнена в ГБУЗ МО МОНИИАГ в период с января 2019 г. по август 2022 г. на базе отделения ультразвуковой диагностики (руководитель – д.м.н., М.А. Чечнева), поликлинического отделения (руководитель Балан В.Е.), акушерского физиологического отделения (руководитель – д.м.н., Шугинин И. О.), акушерского обсервационного отделения (ВРИО-к.м.н. Ефимкова Е.Б). Лабораторная диагностика проводилась отделением клинико-диагностической лаборатории (руководитель-д.м.н. Будыкина Т.С.).

Наблюдение беременных проводилось с момента обращения в МОНИИАГ и до завершения беременности.

Осуществлялся мультидисциплинарный подход к ведению беременностей у пациенток с ХБП: регулярное наблюдение нефрологом, д.м.н., профессором кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов ГБУЗ МО МОНИКИ Прокопенко Е.И., акушером-гинекологом, д.м.н. Никольской И.Г., врачом ультразвуковой диагностики Марьяновой Т.А. Выполнялось необходимое лабораторное обследование пациентов, УЗИ с допплеромерией.

Всеми пациентками было подписано добровольное письменное согласие на участие в клиническом исследовании. Этическим комитетом ГБУЗ МО МОНИИАГ исследование было одобрено.

2.1 Распределение беременных на группы.

В рамках диссертационной работы обследовано 283 пациентки, из них 233-беременные с ХБП и 50 здоровых беременных, не страдавших тяжелыми экстрагенитальными и гинекологическими заболеваниями и с благоприятными перинатальными исходами.

В исследовании анализ данных проводился в 2 этапа.

На первом этапе группа пациенток с ХБП разделена на 5 подгрупп по стадиям ХБП с учетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

Беременные были распределены на группы по стадиям ХБП с учетом СКФ (рекомендаций KDIGO, Клинические рекомендации «Хроническая болезнь почек (ХБП)», 2021г.

Главным критерием для определения стадии ХБП являлся лабораторный показатель СКФ, оцененной посредством пробы Реберга. СКФ зависит от веса, роста человека, в связи с чем производится перерасчет с учетом поправочного коэффициента с целью приведения всех пациентов "к единому знаменателю". Таким коэффициентом стала площадь поверхности тела (равная 1,73 м2), рассчитываемая на основании веса и роста человека.

Проба Реберга позволяет оценить функцию почек (то есть определить количество функционирующих нефронов, что является основным показателем при определении стадии, отслеживании динамики функции почек).

Таблица 1. Классификация стадий хронической болезни почек по СКФ.

Стадия ХБП	Характеристика почечной функции	СКФ, мл/мин
ХБП1	Нормальная или повышенная	≥ 90
ХБП2	Незначительно сниженная	60-89
ХБП3А	Умеренно сниженная	45-59
ХБП3Б	Существенно сниженная	30-44
ХБП4	Резко сниженная	15-29
ХБП5	Терминальная стадия почечной недостаточности	<15

Под ХПН подразумевается стойкое снижение почечной функции (снижение СКФ < 60 мл/мин), то есть стадии ХБП 3а, 3б, 4, 5 соответствуют ХПН.

В проведенном исследовании группу пациенток с ХБП1 ст. составили 143 беременные, ХБП2 - 34 беременные, ХБП3 - 45 беременных (со стадией 3А - 33 чел., со стадией 3В - 12 чел.), ХБП4 - 7 чел., ХБП 5-4 чел. У пациенток с ХБП 5 стадии применялась заместительная почечная терапия в виде ГД.

В подгруппы 3В, 4 и 5 стадий ХБП вошли беременные с выраженным снижением функции почек и уровнем креатинина крови более 200 мкмоль/л. Всем

этим пациенткам на основании приказа №736 Министерства здравоохранения и социального развития России от 03.12.2007г. «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности», беременность по медицинским показаниям была противопоказана, о чем пациентки были осведомлены, но от прерывания беременности отказались категорически. Беременные с ХБП 3Б,4,5 стадий подписывали документы об осведомленности о диагнозе, а также отказ от прерывания беременности. Отказ заверялся подписями пациентки, ее родственников, членов медицинской комиссии и приобщался к медицинской документации.

Таблица 2. Распределение беременных по стадиям ХБП.

Стадия ХБП	Количество человек
ХБП1	143 (61%)
ХБП2	34 (15%)
ХБП3	45 (19%)
ХБП3А	33 (14%)
ХБП3Б	12 (5%)
ХБП4	7 (3%)
ХБП5	4 (2%)
Всего	233 (100%)

Всем беременным 5-ти подгрупп проводилось исследование в динамике в соответсвии с гестационным сроком (до 12 недель 6 дней, 13-21; 22-25; 26-28; 29-31; 32-34; 35-37; 38-40 нед.)

На втором этапе исследования проведен анализ всех пациенток с ХБП на предмет присоединения ПЭ. Беременные разделены на 2 группы. В первую (контрольную) группу вошли пациентки с ХБП и без ПЭ (155 чел.). Во вторую - беременные с ХБП и ПЭ (78 человек) умеренной и тяжелой степени (68 и 10 человек соответственно). Также все беременные были распределены на 5 подгрупп по стадиям ХБП с учетом скорости клубочковой фильтрации (рекомендации KDIGO, Клинические рекомендации «Хроническая болезнь почек (ХБП)», 2021). Исследование проводилось по триместрам беременности.

Таблица 3. Исследуемые группы пациентов

<table>
<tr><th colspan="3">Группы пациентов</th><th colspan="3">Количество человек</th></tr>
<tr><td colspan="3">Беременные с ХБП и без ПЭ</td><td colspan="3">155</td></tr>
<tr><td rowspan="4">Беременные с ХБП и ПЭ</td><td colspan="2">ХБП 1</td><td colspan="2">39</td><td rowspan="4">78</td></tr>
<tr><td colspan="2">ХБП 2</td><td colspan="2">12</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Беременные с ХПН</td><td>ХБП 3</td><td>24</td><td rowspan="2">27</td></tr>
<tr><td>ХБП 4</td><td>3</td></tr>
</table>

Критерии включения:

1. Пациентки с ХБП различных стадий, диагностированной до или во время данной беременности.

2. Согласие пациентки на участие в научном исследовании.

Критерии исключения:

1. Многоплодная беременность.

2. Подтвержденные онкологические заболевания.

3. Эпизоды обострения инфекций МВП.

4. Психические заболевания.

5. ВИЧ-инфекция.

6. Резус сенсибилизация.

7. Единственная функционирующая почка.

В исследовании участвовали пациентки с ХБП в возрасте от 19 до 38 лет, распределение по возрастному критерию происходило следующим образом:

ХБП1 -28 [25;31] года, с ХБП2 - 30 [26;33] года, а с ХБП3 - 30 [27;30] года, ХБП 4 -27 [24;36] года, ХБП 5-24 [20;30] года.

Таблица 4. Распределение пациенток с различными стадиями ХБП по возрасту.

Стадия ХБП	Возраст, медиана[25Q-75Q], годы
ХБП1	28 [25;31]
ХБП2	30 [26;33]
ХБП3	30 [27;34]
ХБП3А	30 [27;34]
ХБП3Б	30 [27;34]
ХБП4	27 [24;36]
ХБП5	24 [20;30]
Всего	29 [25;32]

Таким образом, исходя из данных таблицы, значимых различий по возрастной медиане у пациенток с различными стадиями ХБП не выявлено, соответственно, практически исключается влияние возрастного фактора на изучаемые гемодинамические параметры между различными стадиями ХБП. Следует отметить, что изначально не стояло задачи изучить почечную гемодинамику у беременных с ХБП в однородной возрастной группе. Данное распределение по возрастам естественное и случайное.

2.2 Характеристика соматической патологии у пациенток исследуемых групп

Одним из этапов нашего исследования было проведение анализа экстрагенитальной патологии. Из соматической патологии наиболее часто встречались заболевания органов зрения (34%), ХАГ-21%, заболевания ЖКТ (18%), заболевания щитовидной железы-12,4%. Реже регистрировалась СД 1 типа (6%), варикозная болезнь нижних конечностей (4,2%). Частота встречаемости экстрагенитальных заболеваний по стадиям ХБП отображена в таблице 2.3.1.

Таблица 5. Распределение экстрагенитальных заболеваний у беременных с ХБП и в группе контроля.

Экстрагенитальные заболевания	Группа контроля (N=50)	ХБП1 (N=143) абс./%	ХБП2 (N=34) абс./%	ХБП3 (N=45) абс./%	ХБП4 (N=7) абс./%	ХБП5 (N=4) абс./%	Всего абс./%
ХАГ	-	27 (19%)	15 (44%)	28 (62%)	5 (71%)	1 (25%)	50 (21%)
Заболевания щитовидной железы	-	13 (6,3%)	6 (17%)	9 (25%)	-	1 (25%)	29 (12,4%)
СД 1 типа	-	3 (2,1%)	3 (8,8%)	7 (15%)	1 (14%)	-	14 (6%)
Заболевания желудочно-кишечного тракта(хр.гастрит,панкреатит, язвенная б-нь желудка и 12- перстной кишки)	2	21 (14%)	6 (17%)	8 (17%)	5 (71%)	3 (60%)	43 (18%)
Заболевания органов зрения	3	48 (34%)	10 (29%)	19 (42%)	3 (42%)	-	80 (34%)
Варикозная болезнь нижних конечностей	-	9 (6,3%)	-	1 (2,2%)	-	-	10 (4,2%)
Заболевания нервной системы	-	9 (6,3%)	3 (8.8%)	9 (20%)	2 (28%)	-	23 (9,8%)

Таким образом, как видно из представленной таблицы, отмечается рост частоты экстрагенитальных заболеваний при прогрессировании в отношении ХАГ,

СД 1 типа, заболеваний ЖКТ, заболеваний органов зрения, заболеваний нервной системы. Отмечается высокая частота заболеваний органов зрения (34%) и ХАГ (21%) среди обследованных пациенток.

Нозологические причины ХБП разных стадий были следующими: первичный ХГН, наследственный ХГН, вторичный ХГН на фоне геморрагического васкулита или СКВ, ДН (диабетическая нефропатия), ХПЛН (хронический пиелонефрит), ХТИН (хронический тубулоинтерстициальный нефрит). ХПН встречался на фоне ВАР (врожденных аномалий развития) почек и мочевыводящих путей, а также на фоне МКБ. В структуре ВАР МВП превалировали две основные группы: ВАР почек и почечных сосудов и ВАР мочеточников и мочевого пузыря. Среди ВАР почек и почечных сосудов встречались гипоплазия почки, удвоение (полное и неполное), дистопия, дисплазия почечной ткани, АДПБ (аутосомно-доминантное поликистозная болезнь почек), губчатая почка. Аномалии мочеточников и мочевого пузыря были представлены: уретероцеле, экстрофией мочевого пузыря, мегауретером, стриктурами мочеточников, удвоением мочеточников. У некоторых пациенток были оперативные вмешательства на органах мочевыделительной системы в анамнезе: реконструктивные операции в области лоханочно-мочеточникового сегмента, реконструктивные операции в области пузырно-мочеточникового сегмента, операции на мочеточнике, операции на мочевом пузыре, нефропексии, литотрипсии.

2.3 Характеристика основных методов исследования.

Беременные регулярно наблюдались акушером-гинекологом, нефрологом. Проводилась оценка лабораторных показателей, таких как клинический анализ крови, мочевина, общий белок крови, мочевая кислота, креатинин, электролиты крови, коагулограмма, печеночные ферменты, проба Реберга, ОАМ, суточная протеинурия, бактериальный посев мочи, оценка АД (3 раза в день). В случае необходимости в зависимости от нозологического диагноза осуществлялись консультации ревматолога (при СКВ), уролога.

Во время приема врачом ультразвуковой диагностики каждой беременной осуществлялось УЗИ плода, допплерометрия плодово-маточного кровотока, УЗИ

почек беременной, допплерометрия почечных сосудов. УЗИ с допплерометрией проводилось в динамике в соответствии с гестационным сроком (до 12 недель 6 дней, 13-21; 22-25; 26-28; 29-31; 32-34; 35-37; 38-40 нед.). Все беременные с ХБП получали антиагреганты в виде ацетилсалициловой кислоты 150 мг/сутки с 13 по 36 неделю гестации или дипиридамола 225 мг/кг в случае непереносимости или противопоказаний. Антикоагулянты назначали беременным с ПУ более 1 г/сут., ХАГ (при стабилизации АД), ПЭ, повторяющихся перинатальных потерях в анамнезе, при ХПН (ХБП3-5 стадий).

Диагноз АГ устанавливался при АД > 140/90 мм рт.ст. и выше. Диагноз ПЭ устанавливался при выявлении АГ и /или ПУ более 0,3 г/сут. de novo после 20 нед. беременности или при нарастании АГ и/или ПУ у пациенток с ХБП после 20 недель. Появление признаков ДВС, HELLP-синдрома также свидетельствовало о присоединении ПЭ. Оценку тяжести ПЭ проводили в соответствии с клиническими рекомендациями «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде» [27]. Мы использовали классификацию с выделением умеренной ПЭ и тяжелой ПЭ [27].

Ультразвуковое исследование беременных

УЗИ выполнялось на ультразвуковых аппаратах Samsung Medison Acuvix V20, Samsung A 80, Samsung W 10-RUS при помощи конвексных датчиков с частотой 5МГц, вагинальных датчиков с частотой 2-11 МГц.

УЗИ плода включало: фетометрию с оценкой анатомии плода. Также проводилась оценка плаценты, околоплодных вод. Оценка сосудов ФПК включала допплерометрию артерии пуповины, средней мозговой артерии, маточных артерий (расчет перцентильных значений PI проводился по калькулятору FMF [28]). В случае необходимости объем стандартной допплерометрии расширялся дополнительно до исследования венозного протока, вены пуповины, атриовентрикулярного трансклапанного кровотока. При УЗИ почек оценивали размеры правой и левой почек (длину, ширину, толщину (рис.2, рис.3), контуры почек, толщину и эхогенность паренхимы (эхогенность паренхимы почек

сравнивали с эхогенностью печени), сохранность кортико-медуллярной дифференциации, эхогенность чашечно-лоханочной системы, наличие/отсутсвие расширения ЧЛС (в случае расширения ЧЛС оценивались лоханка, чашечки, мочеточник на доступных обзору участках), наличие конкрементов, объемных образований.

В исследовании выполнена оценка PSV, EDV, RI, PI, S/D в зависимости от стадии ХБП, гестационного срока и калибра почечного сосуда (почечные, сегментарные, междолевые, междольковые артерии с обеих сторон). Полученные результаты приведены к средним значениям и выполнено сравнение их с нормами у здоровых беременных.

Исследование почечной гемодинамики производилось из заднебокового доступа в положении лежа на правом и левом боках.

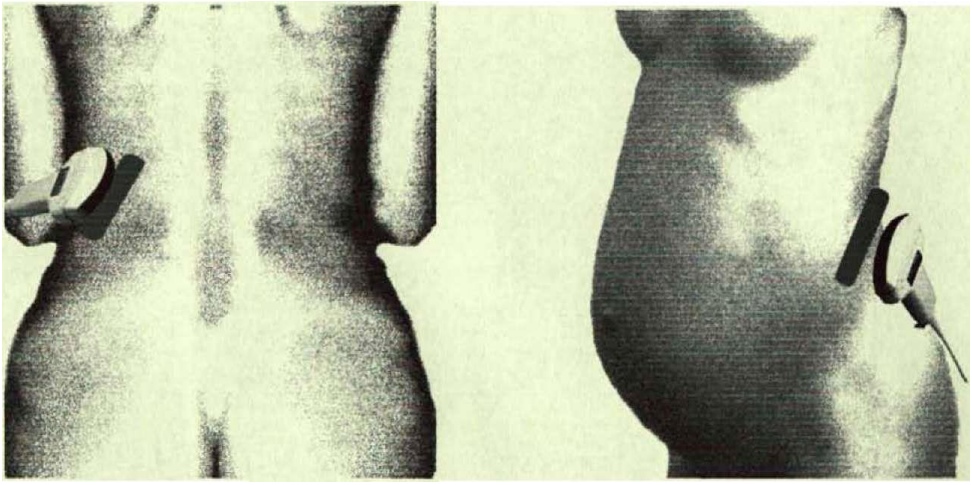


Рисунок 3. Положение датчика для оценки почек и внутрипочечных сосудов.

Допплерометрия почечной артерии проводилась на уровне ее среднего отдела в сагиттальном срезе в режиме ЦДК (рисунок 6), сегментарных артерий- в почечном синусе (рисунок 7), междолевых – в пространствах между пирамидами (рисунок 8), междольковых − в корковом слое непосредственно под капсулой почки (рисунок 9). При оценке кровотока в почечных, сегментарных, междолевых артерий использовали режим ЦДК, в междольковых артериях удобнее было использовать энергетический допплер (в связи с невысокими скоростями кровотока в данных сосудах).

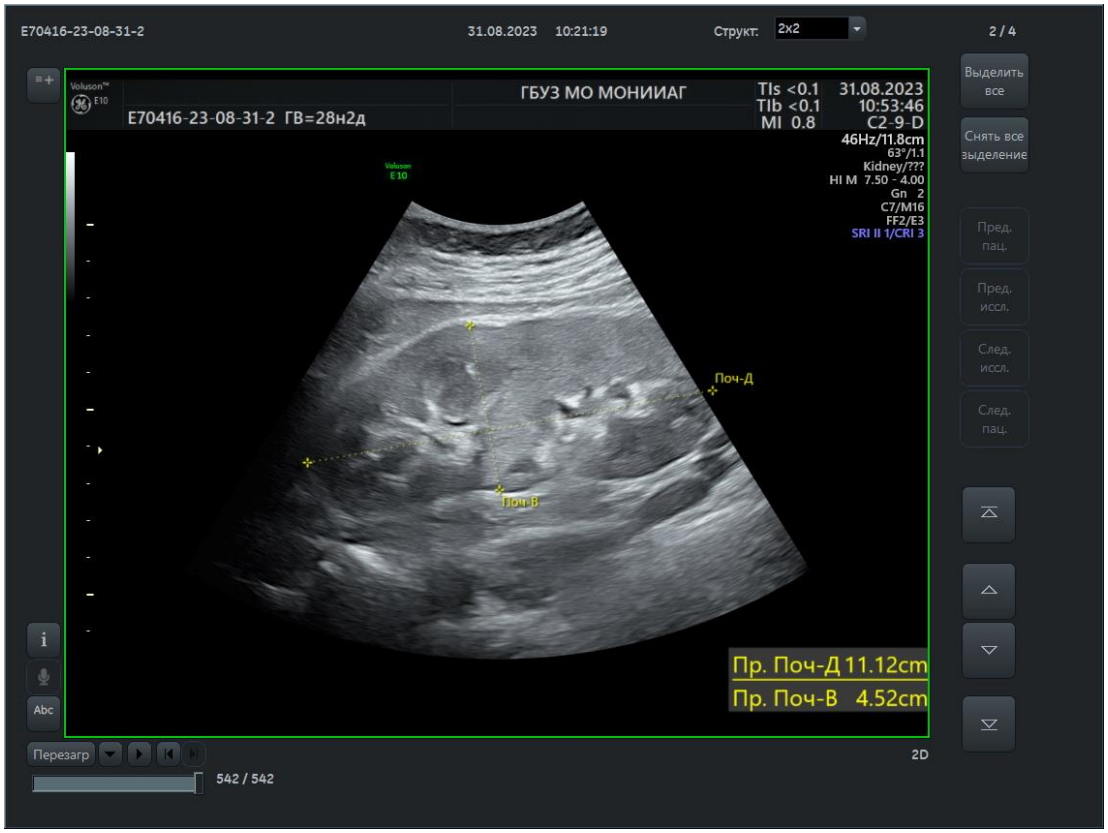


Рисунок 4. Измерение размеров почки:(длина почки, ширина почки).

Рисунок 5. Измерение размеров почки (толщина).

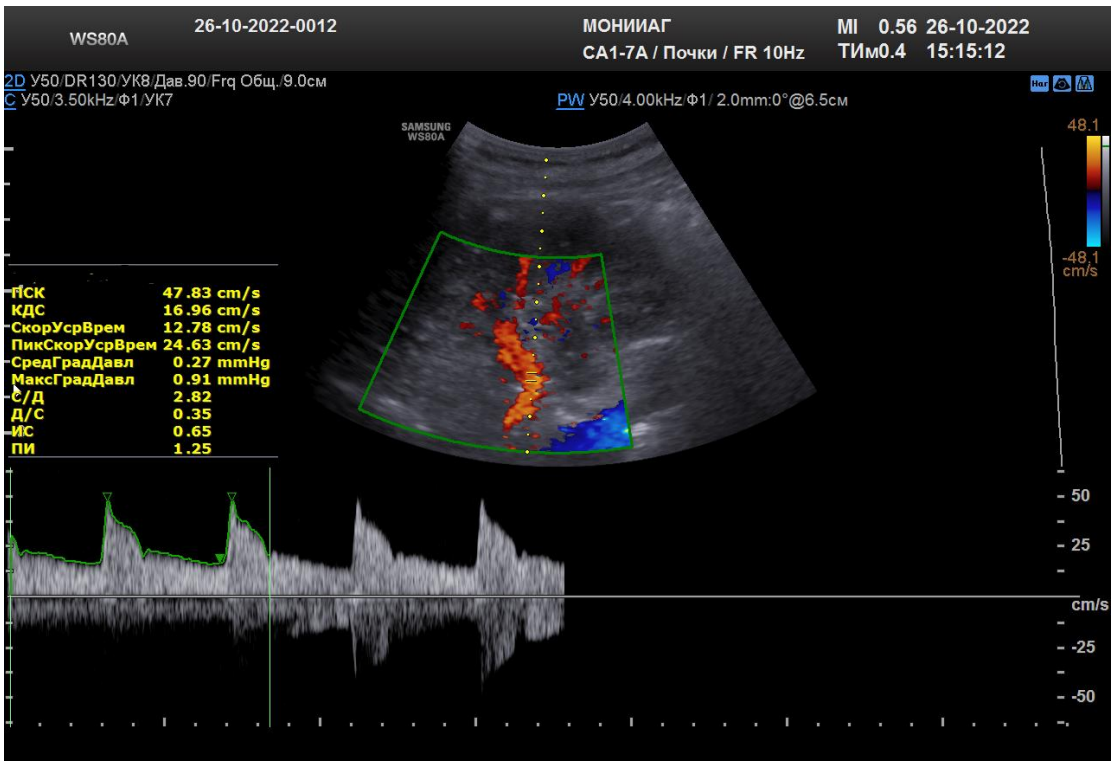


Рисунок 6. Допплерометрия в почечной артерии

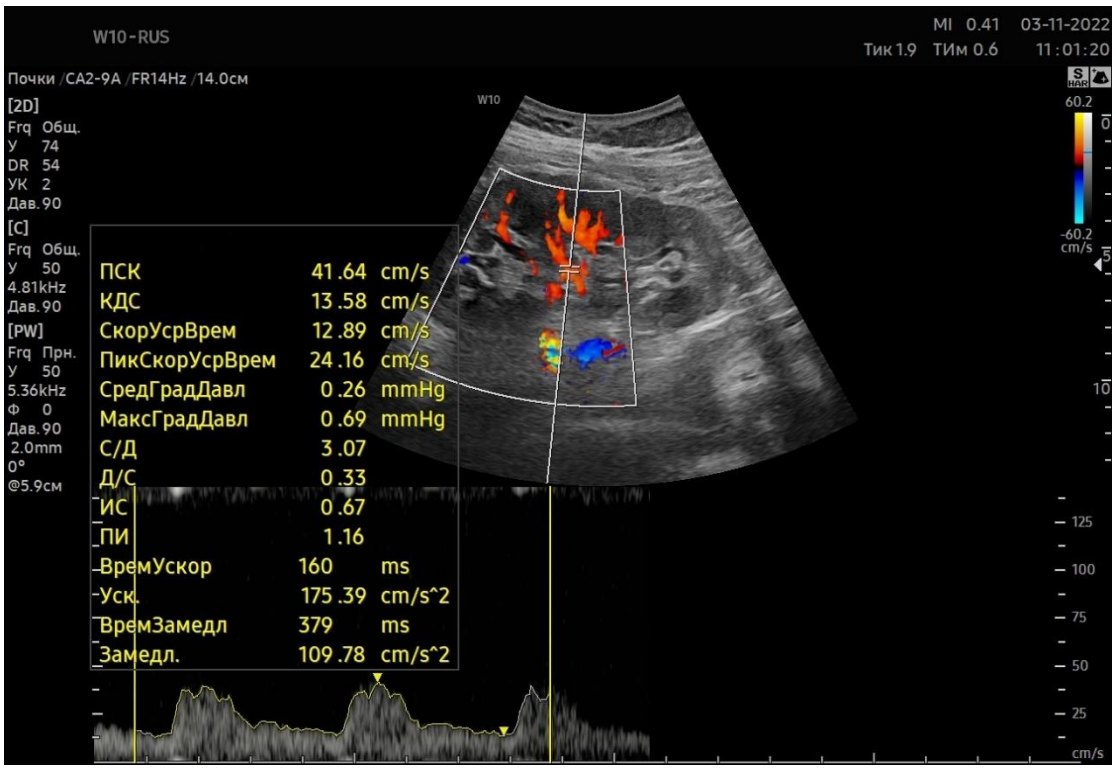


Рисунок 7. Допплерометрия в сегментарной артерии

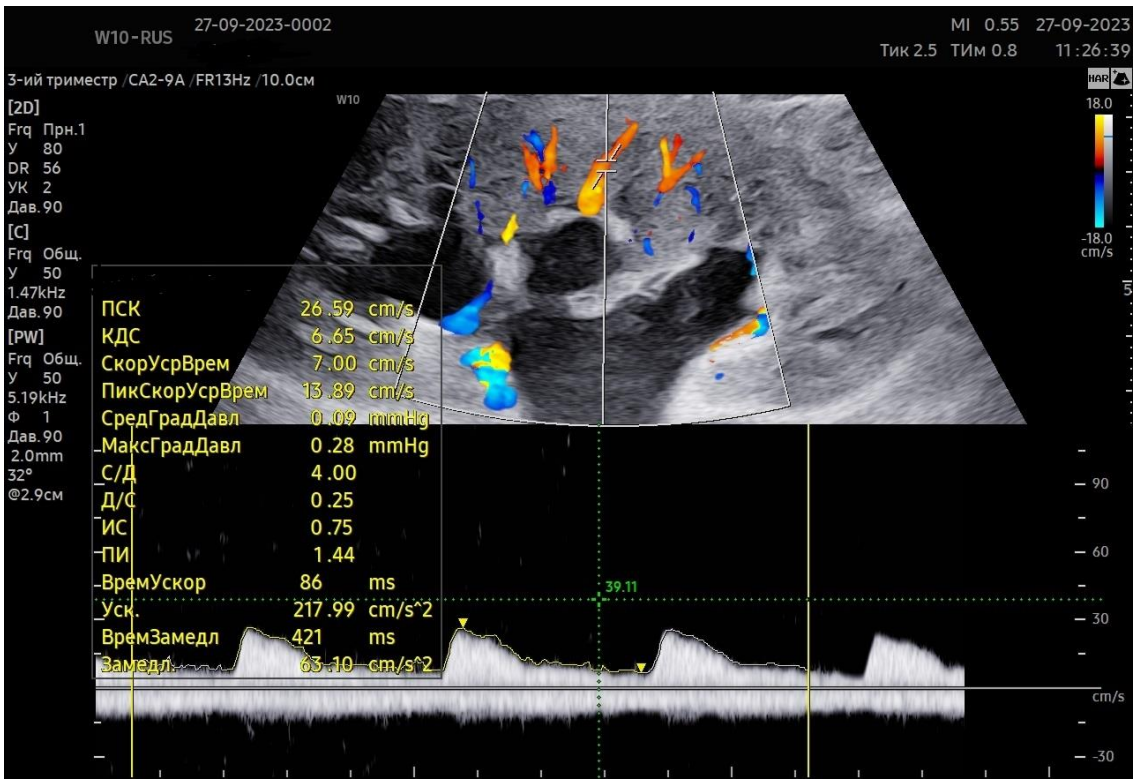


Рисунок 8. Допплерометрия в междолевой артерии

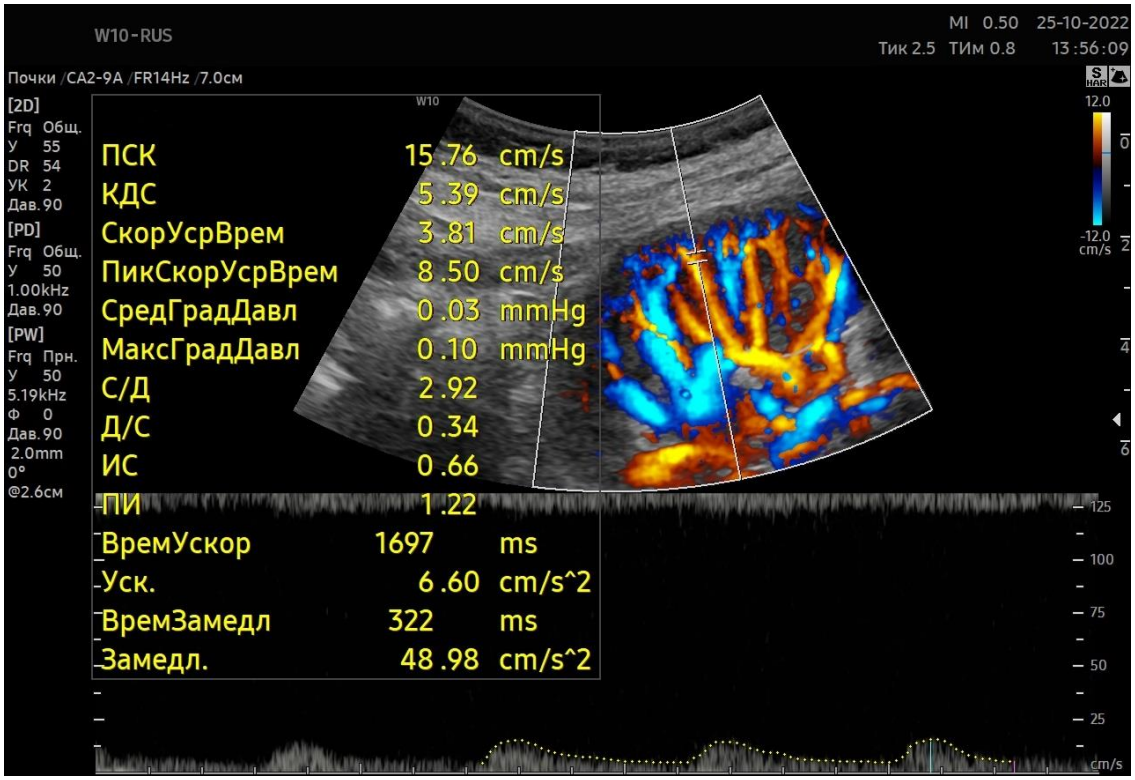


Рисунок 9. Допплерометрия в междольковых артериях.

На каждом из четырех уровней исследуемых сосудов оценивались такие гемодинамические показатели кровотока , как PSV,EDV, а также уголнезависимые индексы PI, RI, S/D.

Все вышеперечисленные показатели расчитывалсь прибором автоматически при использовании автоматического, полуавтоматического, мануального (применялся реже всего) режимов.

Допплерометрическая оценка каждого их четырех уровней сосудов проводилась на фоне задержки дыхания, чтобы избежать смещения пробного объема на соседние сосуды.

Статистические методы исследования.

Были учтены анамнестические и катамнестические, лабораторные данные, данные ультразвукового и допплерометрического обследований, дневников самоконтроля АД, показатели наблюдений неонатального периода. Все сведения, полученные в результате обследования беременных, были внесены в базу данных в таблицу Excel.

Диагнозы, особенности данной беременности, исходы были закодированы символами и анализировались аналогично числовым параметрам.

Анализ данных проводили с программного обеспечения: «Microsoft Office, Excel 2016», SPSS 23.0.0 (IBM, USA).

Значимые статистические различия определялись на уровне 0.05

Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное значение и относительную величину в процентах, проверку статистических гипотез осуществляли с использованием критерия хи-квадрат ($\chi 2$) и точного критерия Фишера (в случае значений ожидаемых частот меньше 5), при сравнении трех и более групп использовалась поправка Бонферрони на множественные сравнения.

Для количественных переменных проверка нормального распределения признаков проводилась с помощью критерия Шапиро-Уилка. В случае подтверждения нормальности распределения признака, рассчитывались средние

арифметические значения и стандартные отклонения (m±sd). В противном случае медиана, 25% и 75% процентили.

Для величин, имеющих нормальное распределение, сравнение в двух независимых группах (ХБП и Норма, ПЭ и без ПЭ) проводилось с помощью Т-критерия Стьюдента. Межгрупповые различия между тремя и более независимыми выборками (сравнение стадий) оценивались с помощью однофакторного дисперсионного анализа (one-way ANOVA). Для дисперсионного анализа проводилась проверка равенства дисперсий с помощью критерия Левени (Levene). При обнаружении статистически значимых межгрупповых различий осуществлялось попарное апостериорное сравнение групп с помощью критерия Тьюки. Силу и направление связи измеряли с помощью коэффициента корреляции Пирсона (r). Корреляционные зависимости были распределены по силе связи: сильная (r = 1,0-0,7), умеренная (r = 0,69-0,3) и слабая (r = 0,29-0).

Для параметров, не имеющих нормальное распределение, сравнение двух независимых групп (ХБП и Контроль (Норма), ПЭ и без ПЭ) проводилось с помощью критерия Манна – Уитни (Mann-Whitney Test). Межгрупповые различия между тремя и более группами (сравнение стадий) оценивались с помощью Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis H-test). При обнаружении статистически значимых межгрупповых различий осуществлялось попарное апостериорные сравнение групп с U-критерий Вилкоксона-Манна-Уитни. Силу и направление связи измеряли с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Коэффициент, равный 0 – 0,29 означал слабую связь между изучаемыми признаками, 0,3 – 0,69 – среднюю, 0,7 – 1,0 – сильную связь.

Для двух связных выборок (сравнение артерий правой и левой почки) использовался тест Уилкоксона. Парные сравнения для более двух связных выборок (сравнение между сроками) проводилось с помощью критерия Фридмана с последующим парным апостериорным сравнением групп используя критерий Уилкоксона с поправкой на множественные сравнения.

Для оценки диагностической ценности параметров и нахождения разделяющих значений (порогов отсечения) параметров, обладающих

диагностической ценностью, использовался ROC-анализ. Площадь под характеристической ROC-кривой (ППК) использовалась как мера диагностической ценности параметра. Пороги отсечения определялись при балансе чувствительности и специфичности.

Линейные комбинации параметров, позволяющие разделить стадии ХБП в зависимости от гестационного срока, найдены с помощью линейного дискриминантного анализа (LDA). Использовались следующие настройки программного обеспечения при выполнении LDA: Метод прямой пошаговый (F вкл = 3.84, F иск = 2.71). Статистическая значимость модели оценивалась по статистике лямбда Уилкса. Дискриминантная способность модели оценивалось с помощью коэффициента канонической корреляции (R^2), чем ближе R^2 к единице, тем больше разделительная способность модели.

Для построения прогностического правила (ПЭ и без ПЭ) использовалась бинарная логистическая регрессия.

Статистическая значимость модели, проверялась с помощью критерия Фишера (F). Качество модели оценивалось с помощью коэффициента детерминации (R^2) и точности классификации наблюдений. Точность классификации представлена специфичностью и чувствительностью, и их средним значением.

Вероятность события (в том числе присоединения ПЭ) оценивалась по формуле:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

где $z = b_1 \cdot X_1 + b_2 \cdot X_2 + ... + b_n \cdot X_n + a$.

Cut-off было выведено на балансе специфичности и чувствительности, то есть чувствительность≈специфичности. Диагностическая ценность определялась по ППК (площадь по характеристической ROC кривой), чем ближе к 1, тем ценность выше.

ГЛАВА 3. ТЕЧЕНИЕ И ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ У ПАЦИЕНТОК С ХБП

3.1 Исходы беременности при ХБП.

Из 233 наблюдений беременных с ХБП 222 (95%) закончились родами.

10 беременностей (5%) завершились прерыванием до 12 недель и поздними спонтанными /индуцированными выкидышами (до 21,6 нед).

В 5(2%) наблюдениях имело место спонтанное и индуцированное прерывание беременностей по медицинским показаниям в сроке до 12 недель гестации. Показаниями для прерывания беременностей в I триместре были: уровень креатинина крови более 200 мкмоль/л (согласно приказу № 736), неконтролируемая артериальная гипертензия.

В группе контроля в 1 наблюдении выявлен синдром Дауна у плода, индуцирован поздний выкидыш.

Спонтанные и индуцированные поздние выкидыши в основной группе:

При ХБП 1 индукция позднего выкидыша произведена в 1 наблюдении (0,4%) по поводу тяжелого нефротического синдрома, артериальной гипертензии при вторично сморщенной почке.

При ХБП 3 прерывание беременности проведено в 3 наблюдениях (1,3%) в связи с присоединением тяжелой ПЭ, развитием нефротического синдрома и диагностированных хромосомных аномалиях плода.

При ХБП 4 в 2 наблюдениях (0,9%) беременность прервана до 21 недели. В 1-м случае произошел поздний самопроизвольный выкидыш, во 2-м случае выполнено малое кесарево сечение в связи с присоединением тяжелой ПЭ.

Таким образом, показатели прерывания беременности до 21,6 недель гестации в группе контроля и основной группе имеют статистически значимые различия ($p<005$), при этом в группе контроля прерывание беременности не связано с экстрагенитальной патологией матери.

Из 222 родов у пациенток с ХБП преждевременными были 43 (19%), практически каждые пятые, что имеет статистически значимые различия с группой

контроля, где преждевременные роды произошли в 6 % наблюдений. Данные о сроках и методах родоразрешения представлены в таблице 6.

Таблица 6. Структура родов по срокам и способам родоразрешения при различных стадиях ХБП в % от количества родов (СМП – самопроизвольные роды, КС – кесарево сечение).

Стадия	*Срочные роды*			*Преждевременные роды*							*Всего родов*
				До 34 нед.			34 -37 нед.			Всего преждевременных родов	
	СМП	КС	Всего срочных родов	СМП	КС	Всего	СМП	КС	Всего		
Группа контроля	38(78%)	8(16%)	46 (94%)			-	2(4%)	1(2%)	3(6%)	3 (6%)	49(100%)
ХБП 1	106 (74%)	26 (18%)	132 (92%)	-	3 (2%)	3 (2%)	4 (3%)	3(2%)	7(5%) 30-21	10(7%)	142 (100%)
ХБП 2	18 (53%)	12 (35%)	30(88%)	-	-	-	2 (6%)	2 (6%)	4(12%) 17-50	4(12%)	34 (100%)
ХБП 3	6 (16%)	9 (24%)	15 (40%)**	2 (5%)	14(37%)	16 (42%)	3	4	7 (18%) 22-62	23(61%)**	38 (100%)
ХБП 4	-	1 (20%)	1 (20%)**	-	4 (80%)	4 (80%)	-	-	-	4 (80%)**	5 (100%)
ХБП 5	1 (33%)	-	1 (33%)**		1 (33%)	1(33%)	-	1 (33%)	1	2 (67%)**	3 (100%)
Всего ХБП	131	48	179	2	22	24	9	10	19	43	222

** - p<0.001 сравнение контроль и стадии ХБП, для сравнения использовался критерий Хи квадрат с поправкой Бонферрони на множественные сравнения.

При возрастании степени тяжести ХБП от 1 к 3 стадии отмечалось увеличение частоты преждевременных родов. При ХБП 1 преждевременные роды составили 10 из 142 (7%), при ХБП 2 – 4 из 34 (12 %), при ХБП 3 стадии – 23 из 38 (61%). При ХБП 4 стадии – 4 из 5 родов были преждевременными (80%), при ХБП 5 стадии – 2 из 3(67%). Зависимость частоты преждевременных родов от тяжести ХБП представлена на рисунке 10.

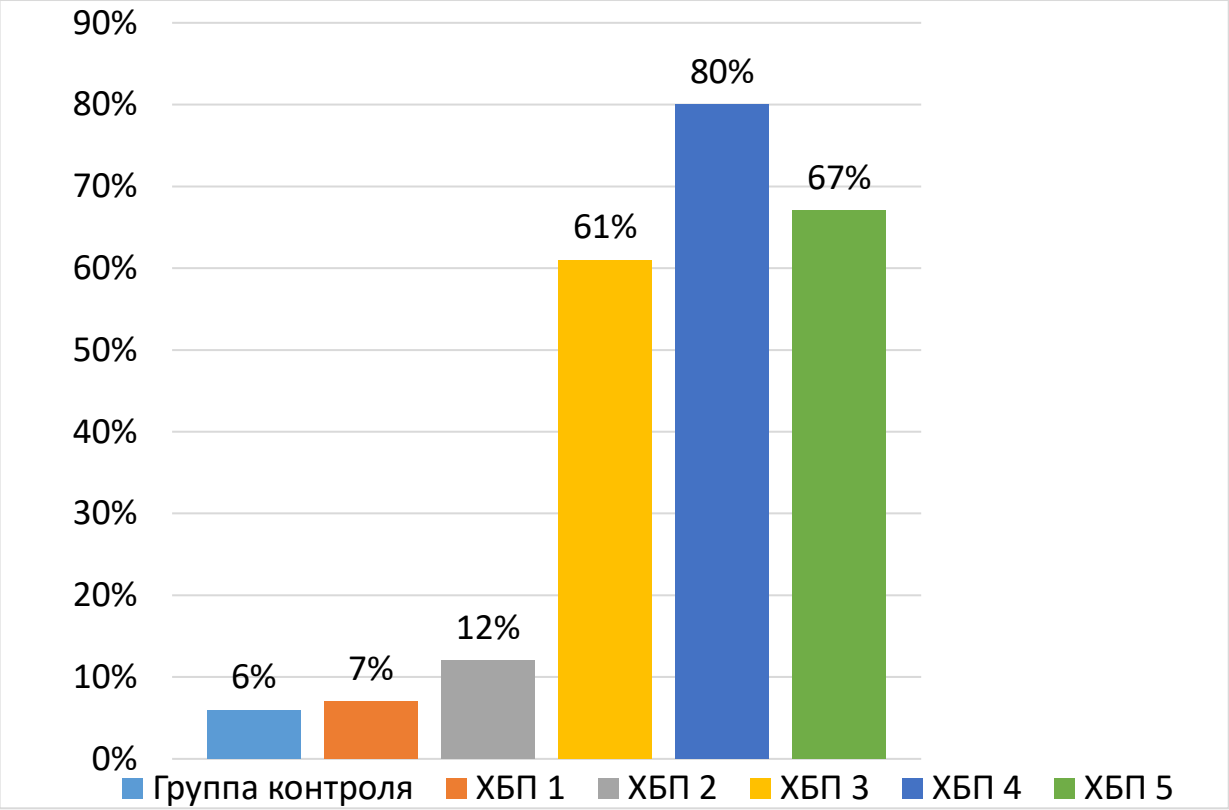


Рисунок 10. Зависимость частоты преждевременного родоразрешения от стадии ХБП в % от количества родов.

Из таблицы № 6 следует, что при ХПН частота срочных родов значимо меньше, а преждевременных родов значимо выше по сравнению с контролем ($p<0.001$).

В зависимости от степени тяжести ХБП изменялась структура преждевременных родов, частота преждевременных родов до 34 недель возрастала с усугублением стадии и составила 55% от всех преждевременных родов.

Роды до 34 недель в подавляющем большинстве происходили при ХПН (21 из 24 (87%)). Так, при ХБП 1 преждевременные роды до 34 недель наблюдались в 2 % (3 из 142), а при ХБП 3 – в 42% (16 из 38), при ХБП 4- в 80 % (4 из 5), при ХБП 5- в 33%(1 из 3). В группе контроля преждевременных родов до 34 нед. не зафиксировано.

Таблица 7. Структура преждевременных родов в группе контроля и при различных стадиях ХБП в % от количества родов (СМП – самопроизвольные роды, КС – кесарево сечение)

Стадия				Преждевременные роды										
	Экстремально ранние ПР (22-27,6 нед)			Ранние ПР (28-31,6 нед)			ПР(32-33,6 нед)			Всего родов до 34 нед.	Поздние ПР (34-36,6 нед)			Всего родов
	СМП	КС	Всего	СМП	КС	Всего	СМП	КС	Всего		СМП	КС	Всего	
Группа контроля	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	1	3	49
ХБП 1	-	-	-	-	-		-	3	3(2%)	3 (2%)	4	3	7	142
ХБП 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	2	4	34
ХБП 3		1	1(2,6%)	-	7	7(18%)	2	6	8(21%)	16(42%)	3	4	7	38
ХБП 4	-	-	-	-	1	1(20%)	-	3	3(60%)	4 (80%)	-	-	-	5
ХБП 5	-	-	-	-	1	1(33%)	-	-	-	1(33%)	1	-	1	3

Экстремально ранние преждевременые роды произошли в 1 случае из 38 (2,6%) при ХБП 3 стадии, в контрольной группе-0. Ранние преждевременные роды зафиксированы только при ХПН (при ХБП 3 –в 7 из 38 случаев (18%), при ХБП 4-в 20%(1 из 5 случаев), при ХБП 5 –в 33%(1 из 3 случаев), в группе контроля-0. Преждевременные роды при ХБП 1 составили 2% (3 из 142), при ХБП 2-не отмечены, при ХБП 3-21% (8 из 38 случаев), при ХБП 4 -60% (3 из 5 случаев), при ХБП 5 стадии не отмечены, в группе контроля-0.

Таким образом, каждые пятые роды у пациенток с ХБП были преждевременными, из них 55%-приходилось на роды до 34 недель беременности. В основной группе 87% преждевременных родов происходило при ХПН. Экстремально ранние и ранние ПР отмечены только в группе ХПН.

20 % преждевременных родов были спонтанными. В 80 % случаев преждевременные роды произошли вследствие индукции родов или преждевременного родоразрешения пациенток путем операции кесарево сечение. Необходимость досрочного родоразрешения была продиктована следующими причинами: присоединением ПЭ в 33 % случаев, в том числе тяжелой ПЭ в 4,3% наблюдений, ПОНРП в 4,1% наблюдений, декомпенсацией функции почек в 12 % наблюдений, ФПН в 47 % наблюдений. При применении ГД у беременных с ХБП 5 стадии эти осложнения не стали причиной преждевременных родов ни у одной пациентки этой группы. Все трое преждевременных родов у этих беременных произошли после спонтанного излития околоплодных вод.

Кесарево сечение всего в группе пациенток с ХБП было выполнено в 79 наблюдениях из 222 и составило 35%, что также имеет статистически значимые различия с контрольной группой, где оперативное родоразрешение произведено в 19%.

Частота оперативного родоразрешения при ХБП увеличивалась с усугублением стадии ХБП. Так, при ХБП 1 оперативное родоразрешение выполнено в 32 из 142 (23 %), при ХБП 2 в 14 из 34 родов (29%), при ХБП 3 – в 27 из 38 родов (71 %), при ХБП 4 в 5 из 5 (100 %), при ХБП 5 в 2 из 3 родов (67%). Зависимость частоты кесарева сечения от тяжести ХБП представлена на

рисунке 11.

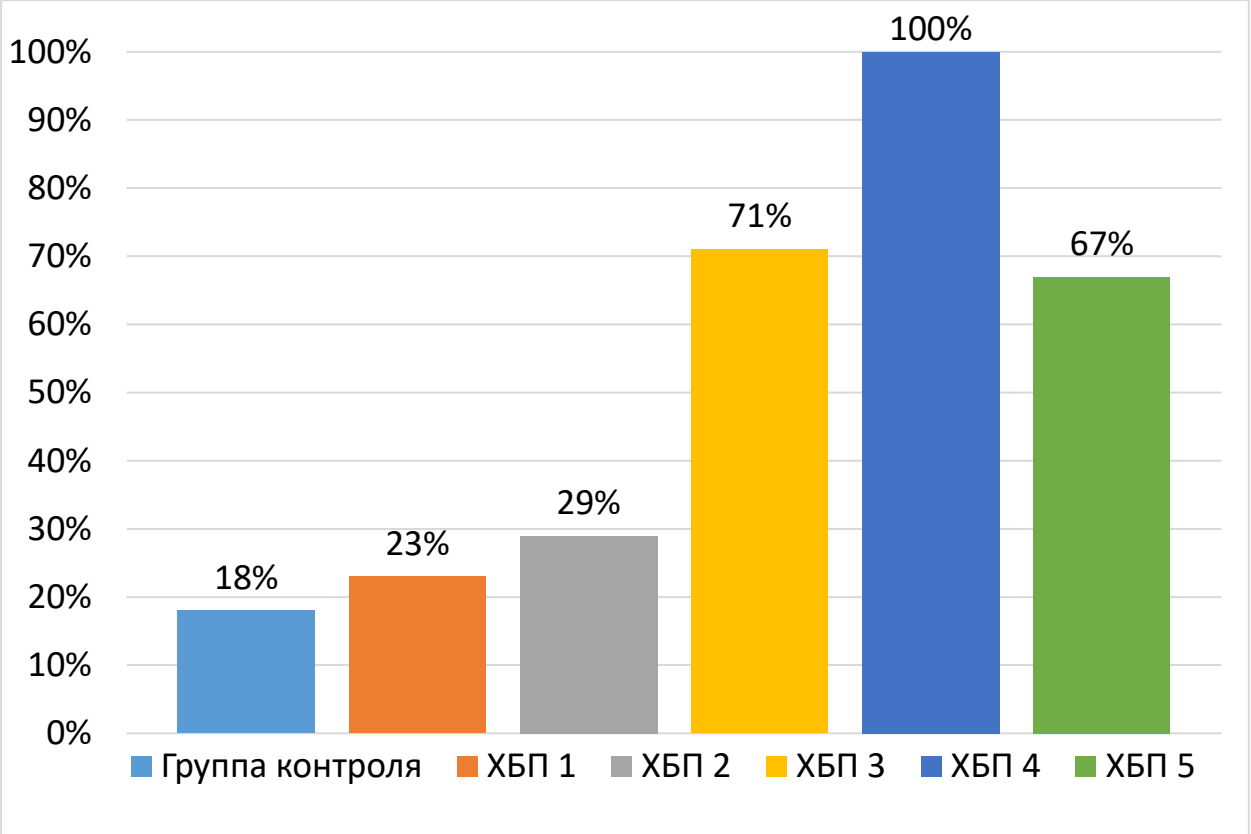


Рисунок 11. Зависимость частоты кесарева сечения в группе контроля и при различных стадиях ХБП в % от количества родов.

Показания к кесаревому сечению были следующими: ФПН, тяжесть экстрагенитальной патологии, декомпенсация функции почек, острая гипоксия плода в родах при спонтанном их начале, отсутствие схваток при нарастании безводного промежутка, смешанное ягодичное и ножное предлежание, рубец на матке с истончением после предыдущих кесаревых сечений, операции на шейке матки в анамнезе.

По результатам данного исследования отмечалось уменьшение среднего гестационного срока родоразрешения по мере ухудшения функции почек.

Таблица 8. Средний гестационный срок родоразрешения в зависимости от стадии ХБП.

Стадия	Гестационный срок (недели),среднее значение ±отклонение	Медиана	25Q	75Q	Минимум	Максимум
ХБП 1	38±2	38	37	39	29	41
ХБП 2	38±1	38	37	38	35	41
ХБП 3	34±4	35	32	37	24	39
ХБП 4	33±4	32	30	37	29	38
ХБП 5	32±4	31	28	36	28	37

Графическое отображение сроков родоразрешения в зависимости от стадии ХБП представлено на рисунке 12.

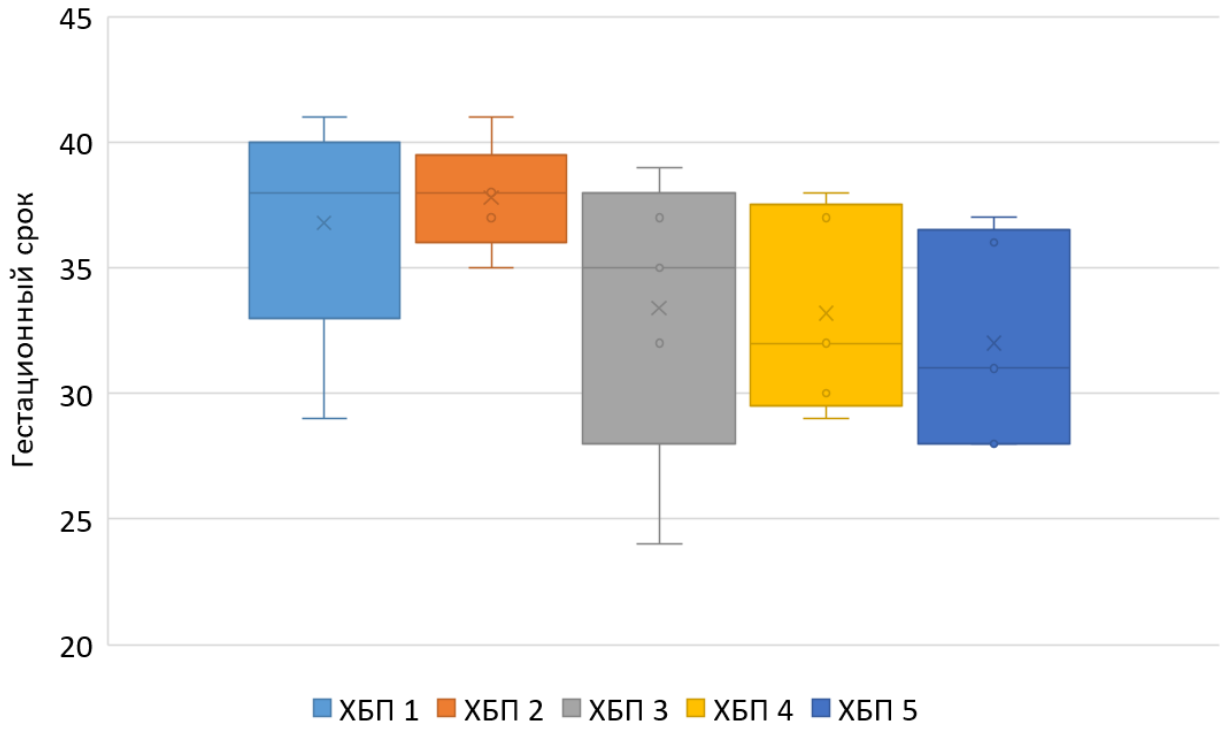


Рисунок 12. Средний гестационный срок родоразрешения в зависимости от стадии ХБП.

Таким образом, анализ сроков и методов родоразрешения при ХБП показывает, что по мере ухудшения функции почек беременной уменьшается средний гестационный срок родоразрешения, критически возрастает частота преждевременного родоразрешения и кесарева сечения.

3.2. Перинатальные исходы у беременных с ХБП.

В контрольной группе родились 49 детей, из них доношенными были 46(94%) новорожденных, недоношенными - 3(6%) новорожденных.

Благоприятный перинатальный исход (таблица № 9) в группе контроля имели 96% беременных, дети у которых родились в удовлетворительном состоянии с оценкой по шкале АПГАР не менее 8 баллов на 1 минуте, не имели заболеваний и осложнений в раннем неонатальном периоде и были выписаны домой на 4-8 сутки. Причина поздней выписки в 96 % случаев была обусловлена состоянием здоровья матери. Только 2(4%) новорожденным с перинатальной патологией требовалось проведение лечения в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей.

Таблица 9. Исходы для новорожденных в группе контроля и у пациенток с ХБП различных стадий абсолютное число/%.

	Выписан домой с матерью из родовспомогательного учреждения N(%)	Переведены на этапное лечение N(%)	Всего N(%)
Группа контроля	47(96)	2(4)	49(100)
Основная группа	176(79)	46(21)	222
ХБП 1	130 (92)	12 (8)	142 (100)

Продолжение таблицы 9			
ХБП 2	30 (88)	4 (12)	34 (100)
ХБП 3	14 (37)	24 (63)	38 (100)
ХБП 4	1 (20)	4 (80)	5 (100)
ХБП 5	1 (33)	2(67)	3 (100)

Из 233 наблюдений в основной группе родились 222 (95%) новорожденных, из них доношенными были 180 (81%) детей, недоношенными 42 (19%) ребенка. У 10 (5%) женщин были репродуктивные потери до 22 нед. гестации.

В основной группе 157 (71%) детей родились в удовлетворительном состоянии с оценкой по шкале АПГАР не менее 8 баллов на 1 минуте, 65 новорожденных имели оценку по шкале Апгар на 1 минуте 7 баллов и менее.

Экстремально низкую (500-999 г) и очень низкую (1000-1499 г) массу тела при рождении имели 13(5,8%) новорожденных, в контрольной группе таких детей не было. Количество детей, рожденных с низкой массой тела (1500-2500 г) в основной группе составило 24 из 222 (11 %) наблюдений, в контрольной группе-в 3 из 49 (6%).

Благоприятный перинатальный исход в основной группе имел место у 176 (79%) пациенток, дети которых были выписаны домой из родительного стационара. 46 детей (21%) были переведены в неонатальные отделения 2 этапа выхаживания для продолжения лечения. В неонатальном периоде умерли 4 новорожденных, что составило 1,8% от всех, родившихся живыми. В первые 168 часов умер один ребенок, трое детей умерли в более поздние сроки, до 20 суток жизни. Причинами летальных исходов у новорожденных были в трех наблюдениях крайняя незрелость (от двух беременных с ХБП 3А стадии и 1 беременной с ХБП 4 стадии), в одном – ранний неонатальный сепсис (от беременной с ХБП 1 стадии).

Наиболее часто наиболее благоприятный перинатальный исход отмечался при 1-ой (92%) и 2-ой (88%) стадиях ХБП, при ХБП 3 стадии данный исход был зарегистрирован только у 37% пациенток, а при ХБП 4-ой и ХБП 5-ой стадии домой с матерью были выписаны 20 % и 33% новорожденных соответственно.

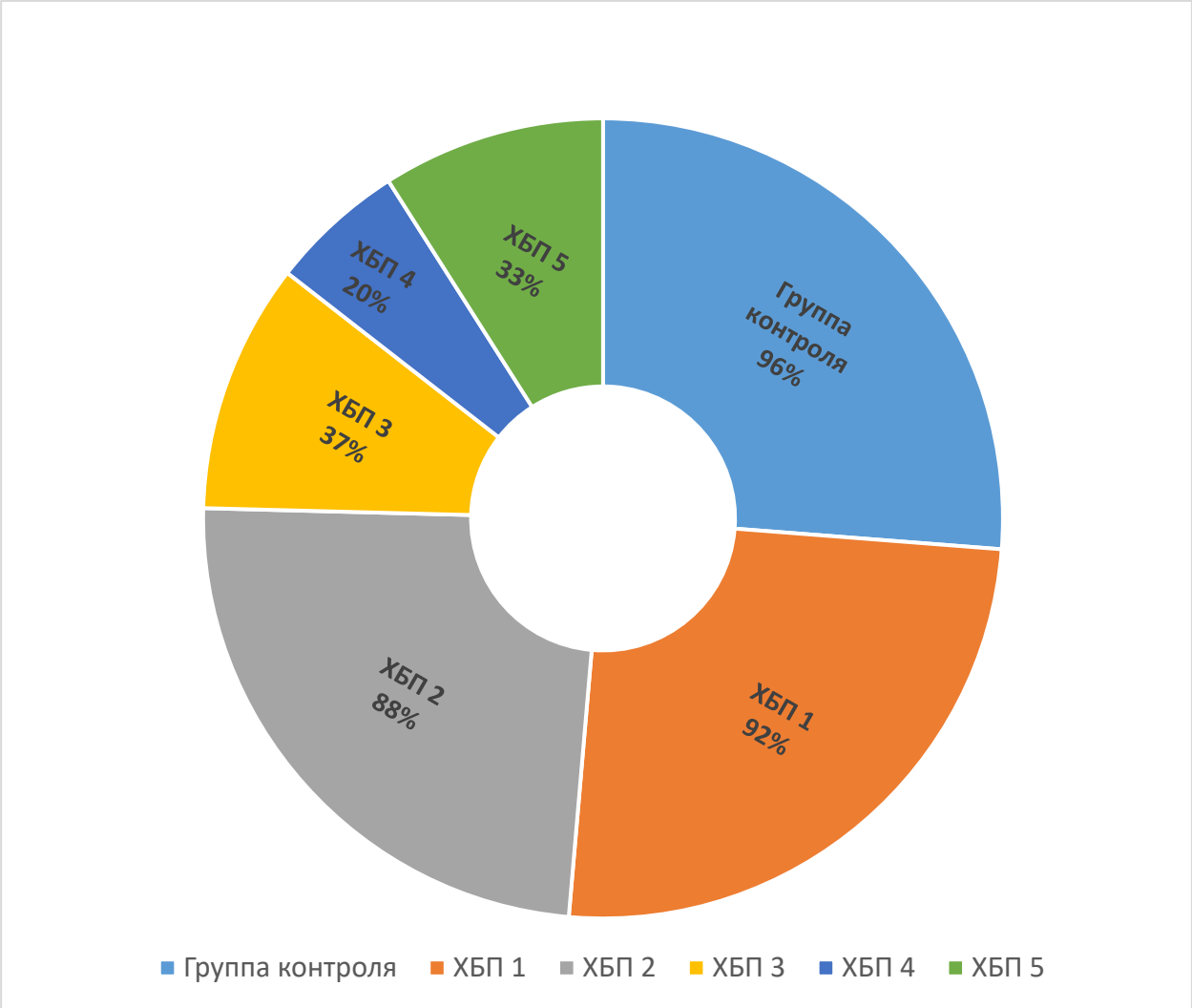


Рисунок 13. Наиболее благоприятные исходы по новорожденным (выписка домой с матерью из родильного стационара) в группе контроля и при различных стадиях ХБП.

Частота необходимости лечения и выхаживания в отделениях реанимации и патологии новорожденных и недоношенных детей второго этапа выхаживания (рисунок 14.) возрастала при ухудшении почечной функции, так, при ХБП 1 стадии она составляла 8 %, при ХБП 2 стадии -12 %, при ХБП 3 стадии -63 %, при ХБП 4 стадии -80%, при ХБП 5 стадии-67%.

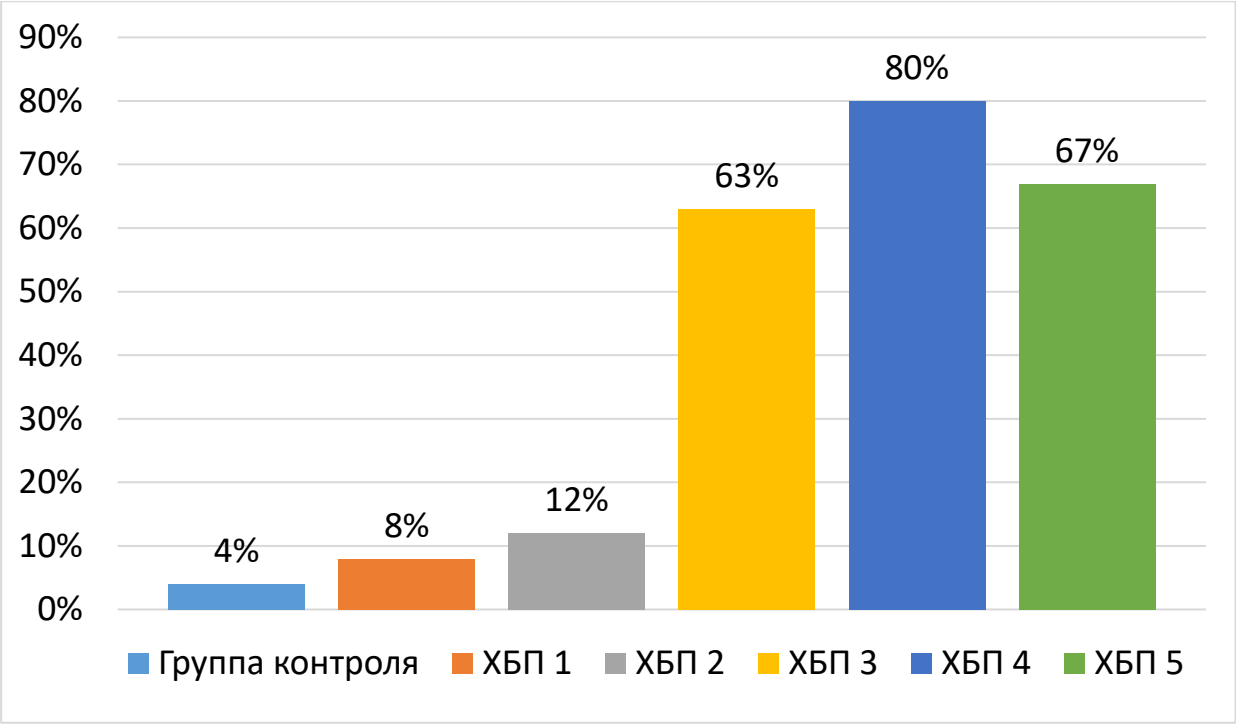


Рисунок 14. Частота необходимости лечения и выхаживания в отделениях реанимации и патологии новорожденных и недоношенных детей второго этапа выхаживания в группе контроля и при различных стадиях ХБП.

Потребность новорожденных в инвазивной респираторной терапии (рисунок № 15) также возрастала по мере усугубления стадии ХБП. При ХБП 1 потребность в инвазивной респираторной терапии была у 5 % новорожденных, при ХБП 2 – у 6 %, при ХБП 3-у 16%, при ХБП 4-у 40%, при ХБП 5-у 66 %

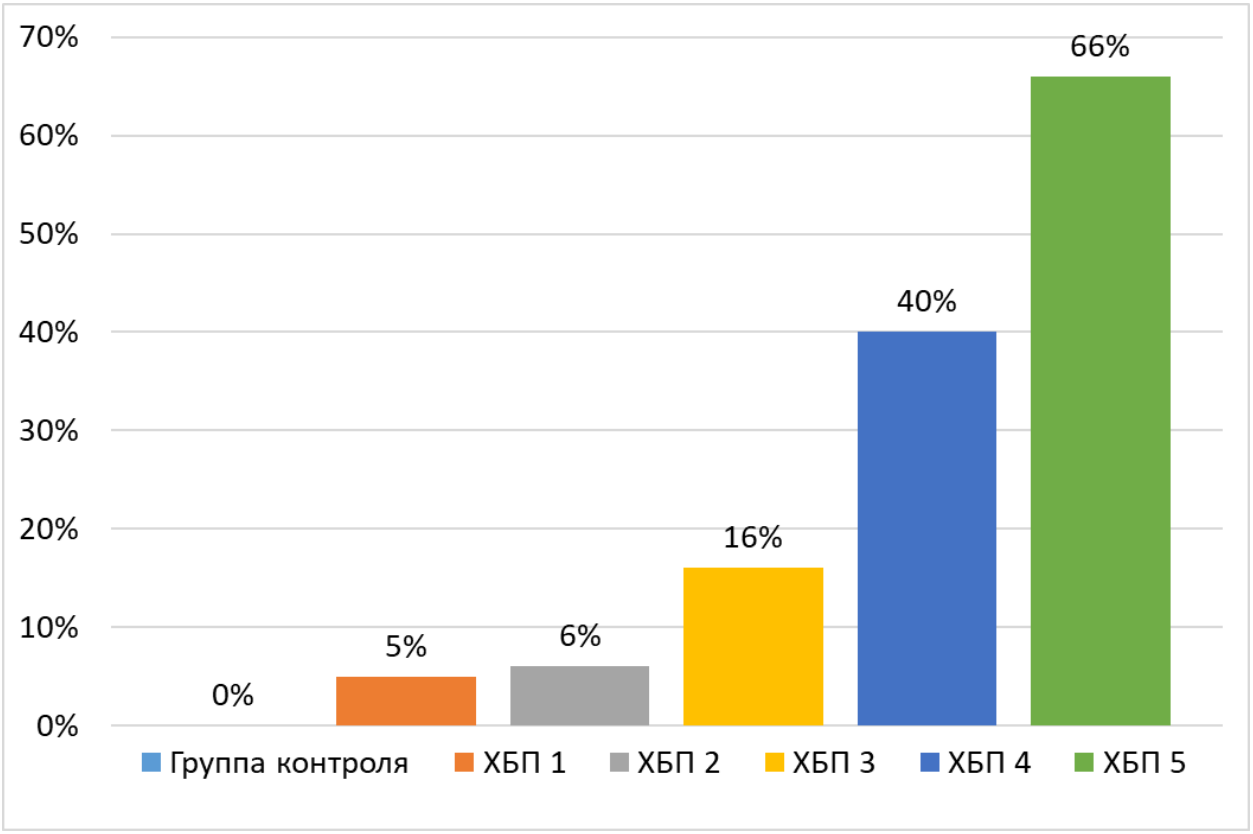


Рисунок 15. Потребность новорожденных в инвазивной респираторной терапии в группе контроля и при различных стадиях ХБП.

По данным литературы у беременных при ХБП 5 стадии при условии ЗПТ (ГД, перитонеальный диализ, почечный трансплантат), чаще отмечаются более благоприятные исходы, чем при ХБП 4 стадии [42]. Результаты данного исследования подтверждают вышесказанные выводы. Так, отмечается меньшая частота оперативного родоразрешения путем операции кесарева сечения (66% и 100%), меньшая частота преждевременных родов (75% и 80%) в том числе преждевременных родов до 34 недель беременности (33 % и 80 %) при ХБП 5-ой и ХБП 4-ой стадии соответственно. Также при ХБП 5 стадии отмечался больший процент детей, выписанных с матерью домой из родовспомогательного учреждения по сравнению с ХБП 4-ой стадии (33% и 20% соответственно). Перевод новорожденных в неонатальные отделения 2 этапа выхаживания осуществлялся чаще при ХБП 4 стадии по сравнению с ХБП 5 стадии (в 80% и в 66% соответственно). Неонатальной летальности при ХБП 5 стадии не было

зафиксировано, в то время как в группе ХБП 4-ой стадии имел место один случай смерти новорожденного на 20 сутки жизни.

Таким образом, беременность у пациенток с ХБП характеризуется высокой частотой гестационных и перинатальных осложнений, возрастающей по мере усугубления тяжести ХБП. При ХПН частота срочных родов значимо меньше, а преждевременных родов и оперативного родоразрешения путем операции кесарева сечения значимо выше по сравнению с группой контроля ($p<0.001$). При ХБП 3 стадии частота преждевременных родов в 13,3 (ДИ [6,27]) раз, оперативного родоразрешения в 6,4 (ДИ [3,12]) раза выше по сравнению с 1 и 2 стадией. При ХБП 3 необходимость лечения и выхаживания в отделениях патологии новорожденных и недоношенных детей второго этапа выхаживания в 7,7 (ДИ [3.7, 16]) раза выше по сравнению с 1 и 2 стадией. При терминальной стадии ХБП исходы лучше, чем при ХБП 4 стадии, что связано с применением при ХБП 5 стадии различных методов ЗПТ.

ГЛАВА 4. ДИНАМИКА ПОЧЕЧНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО КРОВОТОКА У БЕРЕМЕННЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ СТАДИЯМИ ХБП НА ПРОТЯЖЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ (РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ)

Нами выявлены значимые отличия пиковой систолической скорости в почечных, сегментарных, междолевых сосудах по сравнению с показателями у здоровых беременных.

При изучении почечного кровотока при ХБП 1 отмечается значимое ($p<0.01$) уменьшение скоростей кровотока в зависимости от калибра сосудов (в почечной артерии показатели максимальные, постепенно уменьшаясь, они достигают минимальных значений в междольковых сосудах).

4.1 Динамика допплерометрических показателей почечного артериального кровотока (PSV, EDV, IP, IR, S/D) на протяжении беременности при ХБП 1 стадии при сопоставлении с кровотоком здоровых беременных.

Динамика пиковой систолической скорости кровотока в почечных артериях.

При ХБП 1 **в правой почечной артерии** отмечается увеличение значений скоростей кровотока по сравнению с нормой для беременных во всех сроках гестации, однако, статистически значимые различия отмечены в сроках до 12 нед., 13-21 нед., 22-25 недель (89,96±17,09) и в группе 38-40 недель (86,30±18,03 см/с).

При ХБП 1 **слева** значимое увеличение отмечено лишь в сроки 35-37 нед

Вероятнее всего, это связано с явлением гиперперфузии. Установлено, что СКФ возрастает в среднем примерно на 20-40% при ранних стадиях некоторых заболеваний почек [45,70,121]. Гестационная гиперфильтрация (как общая, так и в отдельных нефронах) при ХБП может способствовать прогрессированию почечной дисфункции. Выявление гиперфильтрации имеет большую практическую значимость и позволяет назначить своевременную адекватную нефропротективную терапию. Имеются данные, свидетельствующие об увеличении и даже восстановлении фунционального почечного резерва (ФПР) при некоторых вариантах нефропатии после адекватной терапии [25,40,55,67,92,151].

Также при сравнении значений PSV (более подробно сравнительная характеристика допплерометрических показателей справа и слева будет представлена ниже) при ХБП 1 стадии этот показатель справа с 22 до 40 нед. беременности достоверно выше, чем по контралатеральному сосуду. При ХБП 2,3,4,5 достоверных различий PSV справа и слева не выявлено. Вероятно, полученные данные позволяют предположить, что процесс гиперперфузии при начальных стадиях ХБП более выражен в правой почечной артерии, нежели в левой.

Динамика пиковой систолической скорости кровотока в сегментарных артериях.

При ХБП 1 **в правой** сегментарной артерии регистрируется значимое снижение скоростных показателей до 52,40 +10,73 в сроке 22-25 нед, значимое повышение скоростных показателей - в сроки гестации 13-21 нед. (до 53,68 + 11,87 см/с) и в сроки 29 -31 нед (до 53,94 + 11,38 см/с). Вероятно, это связано с гиперперфузией, но и уже намечающимися снижениями скоростных показателей в связи с уменьшением калибра сосудов.

Слева в сегментарных артериях повышения кровотока не отмечается вовсе, выявлено снижение скоростей кровотока в любом сроке беременности, достоверное в гестационных сроках 22-25, 29-31 нед., 35-37 нед.

Динамика пиковой систолической скорости кровотока в междолевых артериях.

Справа при ХБП 1 выявлено статистически значимое уменьшение скоростей кровотока с 22 по 40 нед. **Слева** при ХБП 1 статистически значимое уменьшение скоростей кровотока отмечается с 22 по 40 нед.

Динамика конечной диастолической скорости кровотока в почечных артериях

В ходе исследования выявлено, что при ХБП 1 **справа**, как и в случае PSV, скорости кровотока выше нормы, достоверные отличия выявлены в сроках 22-25 нед. (до 31,62 + 6,3 см/с), 35-37 нед. (30,27 + 10,65 см/с), 38-40 нед. (29,27 + 6,62 см/с). **Слева** ситуация аналогичная, но достоверные отличия выявлены только в сроке 35-37 нед. (26, 38 + 7,7 см/с).

Динамика конечной диастолической скорости кровотока в сегментарных артериях.

При ХБП 1 **справа** нет закономерностей в изменениях EDV, отмечаются как повышение, так и снижение скоростных показателей. Достоверное снижение показателей наблюдается в 22-25 нед. (20,28 ±5,14 см/с), в 32-34 нед. значимое повышение скоростей (19,69 ± 5,58 см/с). **Слева** наблюдается достоверное снижение в 32-34,35-37 нед.

Динамика конечной диастолической скорости кровотока в междолевых артериях.

При ХБП 1 **справа** отмечается значимое снижение во все гестационные промежутки, кроме 35-37 недели. **Слева** наблюдается значимое снижение с 22 по 40 неделю включительно.

Динамика индекса резистентности (IR) в почечных артериях.

Отмечается уменьшение показателя RI от почечных к междольковым сосудам при ХБП 1-3, но разница статистически незначимая.

При ХБП 1 по сравнению с нормативными значениями IR **справа** определяется значимое уменьшение в сроки 26-28 нед (0,66 ± 0,083), 32-34 и 35-37 нед. (0,64± 0,061). **Слева** отмечалось достоверное повышение IR слева в 13-21 нед. Значимое уменьшение в сроках 26-28 нед. (0,64± 0,06), в 29-31 нед (0,67 ±0,08), ближе к родам – достоверное повышение (в 38-40 нед. до 0,66± 0,08).

Динамика индекса резистентности (IR) в сегментарных артериях.

При ХБП 1 **справа** отмечаются более низкие показатели IR, чем при неосложненной беременности, но значимые отличия выявлены в сроки 22-25 нед (0,61 ± 0,07), в 26 -28 нед. (0,62± 0,09), в 32-34 нед (0,61 ± 0,08). **Слева** при **ХБП 1** количество достоверных изменений больше, чем справа. Значимое снижение выявлены при ХБП 1 в сроки 22-25 нед (0,61 ± 0,06), в 35-37 нед (0,58 ± 0,08). В 32-34 нед показатели значимо выше, чем в норме (0,62± 0,08),

Динамика индекса резистентности (IR) в междолевых артериях

При ХБП1 **справа** с 22 по 37 нед. отмечено значимое снижение всех IR. **Слева** значимые снижения показателя отмечены в 22-25, 26-28, 35-37 нед.

Динамика пульсационного индекса (IP) в почечных артериях.

При ХБП 1 **справа** отмечено значимое повышение в 32-34 нед. **Слева** достоверное уменьшение показателя выявлено в сроках 26-28 нед.

Динамика пульсационного индекса (IP) в сегментарных артериях.

При ХБП 1 **справа** значимых отличий по сравнению с нормой не выявлено**, слева** значимое повышение в 29-31, 32-34, 38-40 нед.

Динамика пульсационного индекса (IP) в междолевых артериях

При ХБП 1 **справа** достоверное уменьшение в сроки при ХБП 1 в 26-28, 29-31,32-34 нед. При ХБП 1 **слева** отмечено значимое уменьшение в 26-28 нед, 32-34 нед.

Динамика систоло-диастолического отношения в почечных артериях.

При ХБП 1 **справа** отмечается достоверное повышение в 29-31 нед. В 32-34, 35-37 нед. выявлено достоверное снижение. **Слева** достоверное снижение в 26-28 нед, 29-31. В 38-40 нед. достоверное повышение.

Динамика систоло-диастолического отношения в сегментарных артериях.

При ХБП 1 **справа** значимое повышение в 29-31 нед. В 22-25,32-34,35-37 нед- значимое снижение. При ХБП 1 **слева** значимое повышение до 12 нед, 29-31, 32-34, 38-40 нед.

Динамика систоло-диастолического отношения в междолевых артериях.

При ХБП 1 **справа** достоверное повышение до 12 нед. В остальные гестационные промежутки достоверное снижение, кроме сроков 13-21, 29-31 нед, 38-40 нед. **Слева** достоверное снижение во все гестационные промежутки, кроме сроков до 12, 13-25, 29-31, 38-40 недель.

На основании результатов наших исследований мы можем предложить таблицы допплерометрических параметров почечного кровотока у беременных с ХБП 1 стадии.

Таблица 10. Допплерометрические параметры почечного артериального кровотока при ХБП 1 стадии.

Сроки гестации, недели	PSV, см/с	EDV, см/с	PI	RI	S/D
Правая почечная артерия					
1-12	101.21±28.91	34.53±13.70	1.35±0.45	0.66±0.10	3.24±1.09
13-21	83.61±19.49	30.89±8.79	1.15±0.31	0.62±0.08	2.78±0.66
22-25	89.11±16.67	31.62±6.31	1.16±0.27	0.66±0.13	2.88±0.57
26-28	87.44±25.74	29.14±8.22	1.26±0.33	0.66±0.07	3.11±0.74
29-31	89.88±22.29	31.02±8.17	1.27±0.41	0.65±0.08	3.00±0.76
32-34	87.44±23.45	31.18±9.20	1.21±0.27	0.64±0.07	2.88±0.52
35-37	81.08±19.55	30.39±10.70	1.15±0.28	0.63±0.06	2.79±0.56
38-40	86.02±14.87	29.28±6.63	1.26±0.36	0.66±0.07	3.03±0.62
Левая почечная артерия					
1-12	67.01±22.67	24.07±10.62	1.32±0.50	0.65±0.09	3.12±1.15
13-21	80.31±21.87	29.42±9.72	1.12±0.35	0.64±0.07	2.85±0.69
22-25	76.70±15.34	27.09±7.03	1.20±0.31	0.65±0.08	2.90±0.63
26-28	78.92±17.04	27.70±6.43	1.13±0.24	0.64±0.06	2.92±0.65
29-31	81.54±20.08	27.75±7.98	1.21±0.36	0.66±0.08	3.00±0.54
32-34	75.80±17.59	26.11±6.86	1.23±0.32	0.66±0.07	3.06±0.72
35-37	77.62±20.68	26.77±7.61	1.18±0.35	0.64±0.08	2.90±0.67
38-40	69.71±12.16	23.21±5.58	1.32±0.46	0.66±0.08	3.16±0.89
Правые сегментарные артерии					
1-12	48.53±8.67	19.79±7.59	1.10±0.37	0.59±0.15	2.80±1.41
13-21	53.92±11.80	20.80±6.23	1.02±0.24	0.60±0.06	2.59±0.46
22-25	52.40±10.73	20.28±5.14	1.07±0.22	0.61±0.07	2.64±0.46
26-28	49.87±13.18	19.15±5.48	1.11±0.37	0.61±0.09	2.72±0.76
29-31	53.85±11.42	21.42±5.66	1.04±0.24	0.60±0.08	2.62±0.53
32-34	51.10±14.41	19.64±5.50	1.03±0.26	0.60±0.07	2.62±0.45
35-37	50.78±13.34	20.49±6.26	1.02±0.30	0.59±0.07	2.55±0.50
38-40	47.42±17.04	18.72±6.96	1.08±0.19	0.63±0.08	2.71±0.51
Левые сегментарные артерии					
1-12	44.34±12.93	15.59±4.31	1.13±0.22	0.64±0.06	2.86±0.48

Продолжение таблицы 10					
13-21	50.47±12.26	21.46±8.03	0.96±0.36	0.58±0.10	2.55±0.87
22-25	50.53±10.15	19.63±5.09	1.06±0.21	0.61±0.06	2.61±0.58
26-28	50.46±12.86	19.60±7.06	1.09±0.30	0.59±0.07	2.61±0.56
29-31	50.45±12.94	19.75±5.99	1.08±0.28	0.60±0.07	2.60±0.46
32-34	48.85±11.27	18.62±4.96	1.05±0.33	0.62±0.08	2.75±0.72
35-37	46.30±11.24	19.27±5.50	1.01±0.26	0.58±0.08	2.48±0.46
38-40	46.14±10.79	18.44±5.49	1.06±0.22	0.60±0.07	2.58±0.49
Правые междолевые артерии					
1-12	29.95±5.09	12.11±4.09	1.02±0.24	0.60±0.11	2.66±0.78
13-21	32.21±8.87	13.28±3.93	0.91±0.24	0.57±0.08	2.44±0.51
22-25	31.13±7.80	13.39±4.23	0.98±0.27	0.57±0.08	2.45±0.53
26-28	29.87±11.46	12.66±4.80	0.92±0.13	0.57±0.06	2.31±0.53
29-31	29.62±7.34	13.04±3.92	0.90±0.24	0.56±0.08	2.34±0.43
32-34	29.45±8.21	12.59±4.31	0.92±0.21	0.57±0.08	2.42±0.43
35-37	28.19±9.75	12.32±4.72	0.87±0.18	0.56±0.08	2.33±0.38
38-40	24.68±6.84	10.48±2.99	0.91±0.20	0.57±0.07	2.41±0.41
Левые междолевые артерии					
1-12	27.54±11.30	11.55±4.77	0.92±0.20	0.58±0.06	2.40±0.33
13-21	29.89±8.80	13.02±4.43	0.92±0.23	0.57±0.07	2.40±0.42
22-25	29.08±8.48	12.24±3.81	0.96±0.15	0.58±0.05	2.40±0.32
26-28	30.84±8.10	12.89±4.01	0.95±0.27	0.58±0.09	2.52±0.58
29-31	28.79±8.95	12.45±4.17	0.94±0.24	0.56±0.07	2.35±0.40
32-34	30.17±7.78	13.00±3.82	0.89±0.18	0.75±1.34	2.37±0.38
35-37	27.14±8.38	11.66±3.55	0.92±0.16	0.56±0.05	2.34±0.34
38-40	25.93±8.21	11.00±3.95	1.00±0.22	0.57±0.06	2.39±0.36
Правые междольковые артерии					
1-12	13.31±4.20	7.35±2.09	0.63±0.15	0.44±0.08	1.82±0.26
13-21	12.63±5.19	6.87±2.18	0.63±0.20	0.44±0.10	1.86±0.40
22-25	12.15±4.59	6.66±1.95	0.62±0.14	0.44±0.08	1.81±0.25
26-28	10.99±3.95	6.12±1.90	0.62±0.10	0.43±0.06	1.79±0.21
29-31	10.86±3.35	6.17±1.72	0.56±0.16	0.42±0.09	1.77±0.30
32-34	10.81±3.21	6.08±1.64	0.59±0.19	0.43±0.09	1.81±0.39
35-37	12.58±7.84	6.93±3.57	0.57±0.12	0.42±0.09	1.77±0.32

Продолжение таблицы 10					
38-40	10.98±2.62	5.93±1.18	0.57±0.12	0.45±0.08	1.86±0.29
Левые междольковые артерии					
1-12	12.30±3.64	7.07±1.60	0.56±0.18	0.41±0.10	1.75±0.30
13-21	12.37±5.15	6.65±1.98	0.60±0.17	0.44±0.09	1.84±0.40
22-25	10.54±4.39	6.14±1.91	0.56±0.12	0.42±0.07	1.74±0.24
26-28	11.01±3.33	6.29±1.57	0.58±0.15	0.42±0.08	1.75±0.29
29-31	11.08±2.62	6.23±1.40	0.58±0.13	0.43±0.08	1.80±0.33
32-34	10.07±2.53	5.57±1.19	0.60±0.15	0.44±0.08	1.82±0.33
35-37	11.72±5.66	6.43±2.12	0.58±0.12	0.44±0.08	1.76±0.36
38-40	10.33±2.96	5.64±1.23	0.58±0.13	0.44±0.07	1.83±0.27

4.2 Гемодинамические параметры в междольковых артериях.

Хотелось бы отдельно проанализировать наши исследования по допплерометрии междольковых сосудов. Большинство проведенных исследований, касающихся значимости структурной перестройки сосудистой ткани в формировании фиброза тубулоинтерстиция, посвящены крупным сосудам почек [110]. При обзоре литературы оказалось, что небольшое количество работ посвящено допплерометрии междольковых сосудов [58,76,157].

Как известно, междольковые сосуды расположены в корковом веществе почки, они несут кровь к нефронам. Через корковый (большой) круг кровообращения в норме протекает 85-90 % крови, остальные 10-15 %-через юкстамедуллярный (малый) круг кровообращения.

Клубочки большого круга как раз расположены в корковом веществе, клубочки юкстагломеруллярных нефронов-в пограничной к мозговому слою зоне [7].

Установлено изменение строения артерий почек малого калибра по гипертрофическому типу (увеличение внешнего диаметра артерий, медии и уменьшение внутреннего диаметра по данным нефробиопсии, в частности, при хроническом гломерулонефрите [14,72]). Структурные изменения мелких артерий почек являются непосредственной причиной нарушения кровоснабжения органа, независимо от исходной причины. Было показано влияние ремоделирования

артериального русла малого калибра на вероятность развития тубулоинтерстициального фиброза (ТИФ) [14], ухудшение функции почек и развитие в конечном итоге терминальной ХПН.

В связи с вышесказанным, исследование гемодинамики в сосудах данного уровня кажется очень перспективным.

Однако, по результатам наших исследований, значимые различия с нормативными значениями в **правых междольковых артериях** отмечались лишь в следующие гестационные сроки и стадии ХБП: увеличение IP до 0,6 при ХБП 2 в сроки 32-34 нед., увеличение PI до 0,85 при ХБП 5 в сроки 32-34 нед., увеличение RI до 0,45 при ХБП 2 в сроки 32-34 нед., увеличение S/D до 0,85 при ХБП 5 в сроки 32-34 нед., увеличение S/D до 1,87 при ХБП 2 в сроки 32-34 нед. По всем остальным пяти допплерометрическим показателям не отмечалось значимых различий на протяжении беременности при ХБП 1-5.

В левых междольковых артериях значимые различия отмечались в следующие гестационные сроки и стадии ХБП: увеличение PSV до 12,3 при ХБП 1- до 12 недель беременности, увеличение PSV до 10,6 при ХБП 2 в 35-37нед., уменьшение PSV до 12,5 при ХБП 3 в сроки 35-37 нед., увеличение EDV до 6,4 при ХБП 1 в сроки 35-37 нед., увеличение EDV до 6,3 при ХБП 2 в сроки 35-37 нед., увеличение EDV до 6,5 при ХБП 3 в сроки 35-37 нед., увеличение PI до 0,75 при ХБП 5 в сроки 26-28 нед., увеличение RI до 0,62 при ХБП 5 в 13-21 нед., увеличение S/D до 2,6 при ХБП 5 в 13-21 нед. По всем остальным пяти допплерометрическим показателям так же, как и справа не отмечалось достоверных различий на протяжении беременности при различных стадиях ХБП.

Как мы можем видеть по результатам данного исследования, в междольковых артериях при оценке таких допплерометрических параметров как PSV, EDV, IP, IR, S/D не отмечено закономерностей и регистрируется минимум достоверных различий при разных стадиях ХБП.

Таким образом, можно сделать выводы об отсутствии необходимости допплерометрии междольковых сосудов путем классической допплерометрии. Наверняка, изучение кровотока в корковом веществе почек может иметь

интересные научные и практические результаты, учитывая наличие подтвержденных патоморфологические изменений в почечных сосудах малого калибра. Однако, на данном этапе диагностические возможности современных ультразвуковых аппаратов, вероятно, не позволяют оценить почечный кровоток в мелких сосудах путем классической допплерометрии.

Таким образом, уже при начальных стадиях почечного неблагополучия информативно исследовать PSV в правых и левых междолевых артериях. При ХБП 1-2 снижение скоростей кровотока в данных сосудах справа и слева отмечается с 22 нед. гестации, а при ХБП 3 подобный процесс наблюдается уже с более ранних сроков, с 13 нед с обеих сторон.

4.3 Динамика допплерометрических показателей почечного артериального кровотока (PSV, EDV, IP, IR, S/D) на протяжении беременности при ХБП 2 стадии при сопоставлении с кровотоком здоровых беременных.

Динамика пиковой систолической скорости кровотока в почечных артериях.

При усугублении ХБП (2-я стадия) **справа** нет закономерностей в изменениях, PSV имеет и снижение и повышение показателей в разные гестационные сроки (незначимые). Статистически значимое уменьшение определяется в 29-31 нед. (75,31 + 13,36 см/с) по сравнению с нормой (88,46 + 21,96 см/с).

При ХБП 2 **слева** отмечается достоверное снижение PSV только в сроке 29-31 нед.

Видимо, в магистральных крупных сосудах (почечных артериях) при 2 стадии ХБП уже отмечается нарушение компенсаторных возможностей. Но все же, во все гестационные промежутки (кроме 29-31 недель) нет значимых отличий от нормативных показателей, поэтому даже допплерометрические показатели оправдывают название 2 стадии «незначительно сниженная почечная функция» (по классификации KDIGO).

Динамика пиковой систолической скорости кровотока в сегментарных артериях при ХБП 2 стадии.

При ХБП 2 **справа** значимое снижение PSV выявлено в сроках до 12 нед., 22-25 нед (до 43,84 ± 11,26 см/с) и в гестационный период 35-37 нед. (41,81 ± 10,11 см/с). **Слева** при ХБП 2 значимое снижение отмечено в 22-25 нед. (38,88 ± 12,08 см/с, в 29-31 нед (40,71 ± 12,86 см/с), в 35-37 нед. (41,78 ± 13,66 см /с).

Динамика пиковой систолической скорости кровотока в междолевых артериях.

Справа при ХБП 2 статистически значимое уменьшение скоростей кровотока отмечется с 22 по 37 нед. В 38-40 нед. невозможно оценить достоверность из-за малой численности человек в этом гестационном периоде.

Слева при ХБП 2 статистически значимое уменьшение скоростей кровотока с 22 по 37 нед. В 38-40 нед невозможно оценить достоверность из-за малой численности человек в этом гестационном периоде.

Динамика конечной диастолической скорости кровотока в почечных артериях.

При **ХБП 2** справа нет значимых отличий от нормы.

Слева также не отмечено достоверных отличий.

Динамика конечной диастолической скорости кровотока в сегментарных артериях.

При ХБП 2 **справа** отмечается достоверное снижение в 35-37 нед. (17,45 ± 4,84 см/с). **Слева** достоверное снижение выявлено в 32-34 нед. (16,04± 2,64 см/с), 35-37 нед. (16,63±6,15 см/с).

Динамика конечной диастолической скорости кровотока в междолевых артериях

При ХБП 2 **справа** отмечается значимое снижение EDV в 22-25, 29-31, 35-37 недель. **Слева** достоверное снижение EDV во все гестационные промежутки, кроме сроков до 21 недели, 26-28,38-40 недель.

Динамика индекса резистентности (IR) в почечных артериях.

При ХБП 2 **справа** выявлено значимое уменьшение показателя в 32-34 нед (0,57 ± 0,04) и в 35-37 нед. (0,62 ± 0,04). **Слева при ХБП 2** значимое уменьшение в 29-31 нед. (0,61±0,07).

Динамика индекса резистентности (IR) в сегментарных артериях.

Справа при ХБП 2 значимое снижение в 32-34 нед. (0,59 ±0,03).

Слева при ХБП 2 значимое снижение в 22-25 нед (0,58 ±0,07) и 35-37 нед (0,58± 0,62).

Динамика индекса резистентности (IR) в междолевых артериях.

При ХБП 2 **справа** значимо снижены показатели в 22-25, 29-31, 32-34, 35-37 недель. **Слева** значимое снижение отмечено в 22-25, 26-28, 35-37 нед.

Динамика пульсационного индекса (IP) в почечных артериях.

При ХБП 2 достоверных отличий не выявлено ни справа, ни слева.

Динамика пульсационного индекса (IP) сегментарных артериях.

При ХБП 2 **справа** и **слева** достоверных отличий не выявлено

Динамика пульсационного индекса (IP) в междолевых артериях

При ХБП 2 **справа** и **слева** значимых отличий нет.

Динамика систоло-диастолического отношения в почечных артериях.

При ХБП 2 **справа** выявлено достоверное повышение в 29-31 нед., достоверное снижение в 22-25 ,32-34,35-37 нед. **Слева** разницы с нормой не выявлено.

Динамика систоло-диастолического отношения в сегментарных артериях.

При ХБП 2 **справа** значимое снижение в 32-24,35-37 нед. При ХБП 2 **слева** отличий от нормативных значений не выявлено.

Динамика систоло-диастолического отношения в междолевых артериях.

При ХБП 2 **справа** значимое снижение в 22-25,32-34,35-37 нед. **Слева** достоверное снижение в 35-37 нед

На основании результатов наших исследований мы можем предложить таблицы параметров допплеровского исследования почечного кровотока у беременных с ХБП 2 стадии.

Таблица 11. Допплерометрические параметры почечного артериального кровотока при ХБП 2 стадии.

Сроки гестации, недели	PSV , см/с	EDV, см/с	IP	IR	S/D
Правая почечная артерия					
1-12	74.71±14.55	29.43±9.63	1.12±0.33	0.61±0.10	2.67±0.63
13-21	72.48±18.90	25.37±8.30	1.26±0.18	0.65±0.06	2.92±0.51
22-25	73.29±21.54	28.22±7.90	1.06±0.26	0.61±0.07	2.62±0.43
26-28	90.77±20.00	32.43±8.79	1.23±0.25	0.81±0.44	2.85±0.45

Продолжение таблицы 11					
29-31	75.69±13.95	28.21±7.51	1.20±0.29	0.63±0.07	2.86±0.71
32-34	80.24±37.33	33.24±13.09	0.94±0.13	0.58±0.04	2.56±0.37
35-37	71.19±18.10	27.20±8.48	1.13±0.14	0.62±0.05	2.68±0.35
38-40	79.73±20.34	35.27±17.84	-	0.57±0.11	2.42±0.46
Левая почечная артерия					
1-12	81.49±21.05	26.71±9.04	1.22±0.24	0.67±0.07	3.17±0.77
13-21	74.72±13.49	26.51±5.58	1.28±0.16	0.64±0.05	2.87±0.50
22-25	63.36±17.82	23.27±9.64	1.22±0.48	0.64±0.09	3.03±1.05
26-28	69.34±27.74	23.93±9.50	1.15±0.12	0.66±0.04	2.95±0.36
29-31	69.19±13.26	26.23±8.79	1.10±0.24	0.62±0.07	2.81±0.68
32-34	70.21±17.85	23.81±6.74	1.22±0.23	0.64±0.04	2.83±0.36
35-37	67.59±13.84	23.59±6.14	1.21±0.30	0.64±0.08	2.95±0.66
38-40	73.69±22.32	28.85±8.32	-	0.61±0.01	2.14±0.49
Правые сегментарные артерии					
1-12	40.05±6.59	18.42±7.59	0.89±0.30	0.55±0.13	2.37±0.60
13-21	46.57±12.70	18.99±5.91	1.04±0.34	0.59±0.09	2.56±0.66
22-25	45.79±10.28	17.37±7.01	0.93±0.22	0.59±0.09	2.53±0.60
26-28	46.10±13.10	19.68±6.66	0.76±0.35	0.59±0.08	2.41±0.58
29-31	54.23±13.48	20.84±7.24	1.19±0.50	0.61±0.08	2.82±1.10
32-34	50.19±12.90	20.29±4.32	0.99±0.16	0.59±0.03	2.36±0.23
35-37	40.74±9.31	17.45±4.84	0.99±0.20	0.59±0.09	2.39±0.35
38-40	61.03±25.45	31.85±18.35	-	0.50±0.09	2.06±0.27
Левые сегментарные артерии					
1-12	48.28±5.20	18.97±3.80	1.01±0.17	0.61±0.07	2.61±0.45
13-21	46.63±10.02	20.28±5.62	1.07±0.23	0.57±0.06	2.38±0.35
22-25	41.93±7.71	17.10±4.30	0.99±0.13	0.60±0.05	2.51±0.35
26-28	47.01±14.76	18.09±7.30	1.11±0.26	0.63±0.05	2.72±0.38
29-31	42.96±10.11	18.68±5.60	1.04±0.37	0.59±0.09	2.49±0.52
32-34	41.48±9.82	16.04±2.65	0.94±0.08	0.61±0.05	2.51±0.34
35-37	43.67±11.41	16.64±6.16	0.95±0.19	0.59±0.06	2.52±0.40
38-40	58.86±23.31	26.25±6.92	-	0.53±0.04	2.15±0.15
Правые междолевые артерии					
1-12	22.21±3.74	10.84±2.89	0.81±0.27	0.51±0.10	2.10±0.46

Продолжение таблицы 11					
13-21	26.45±6.94	11.72±3.40	0.92±0.21	0.56±0.05	2.27±0.25
22-25	21.87±5.63	9.55±2.93	0.89±0.15	0.57±0.06	2.34±0.33
26-28	23.59±7.29	10.08±3.38	0.78±0.34	0.56±0.11	2.40±0.60
29-31	25.52±5.63	10.47±2.93	0.99±0.35	0.58±0.07	2.48±0.52
32-34	22.36±4.94	9.47±5.30	0.66±0.19	0.50±0.08	2.03±0.31
35-37	25.69±3.76	11.15±1.52	0.92±0.15	0.56±0.04	2.30±0.22
38-40	24.18±5.83	11.25±3.10	-	0.54±0.02	2.16±0.07
Левые междолевые артерии					
1-12	29.68±8.12	13.74±5.90	0.88±0.17	0.55±0.08	2.28±0.36
13-21	27.78±5.88	12.06±2.59	0.93±0.07	0.57±0.05	2.35±0.27
22-25	20.67±6.01	9.16±2.69	0.89±0.15	0.56±0.05	2.28±0.26
26-28	25.31±7.86	10.88±3.21	0.97±0.16	0.57±0.05	2.34±0.30
29-31	26.09±6.54	11.78±3.62	0.87±0.17	0.56±0.07	2.28±0.35
32-34	22.77±5.26	9.84±2.40	0.87±0.20	0.56±0.07	2.34±0.37
35-37	23.84±6.04	10.41±3.47	0.90±0.17	0.55±0.06	2.27±0.31
38-40	22.45±1.55	10.35±2.43	-	0.54±0.08	2.21±0.37
Правые междольковые артерии					
1-12	11.80±3.93	7.40±3.27	0.56±0.16	0.39±0.09	1.67±0.22
13-21	11.23±3.43	6.21±1.31	0.63±0.17	0.44±0.07	1.80±0.26
22-25	10.95±2.74	5.90±1.03	0.60±0.19	0.45±0.10	1.85±0.34
26-28	13.59±3.14	7.09±1.17	0.59±0.06	0.47±0.08	1.92±0.31
29-31	10.71±2.04	5.79±1.14	0.58±0.10	0.45±0.09	1.85±0.33
32-34	10.48±1.35	5.78±0.94	0.61±0.15	0.45±0.08	1.84±0.27
35-37	10.17±3.20	5.76±1.53	0.74±0.55	0.42±0.08	1.76±0.25
38-40	10.52±3.59	6.66±2.24	-	0.37±0.01	1.58±0.01
Левые междольковые артерии					
1-12	10.09±3.45	6.48±2.54	0.49±0.07	0.37±0.05	1.59±0.15
13-21	10.82±3.02	5.99±1.75	0.62±0.17	0.44±0.08	2.03±0.79
22-25	11.17±3.67	5.59±0.99	0.67±0.24	0.47±0.11	1.98±0.47
26-28	11.16±5.39	6.42±1.69	0.58±0.07	0.48±0.08	1.98±0.32
29-31	10.50±2.69	5.91±1.56	0.61±0.19	0.45±0.09	1.70±0.52
32-34	10.47±2.85	6.09±1.37	0.54±0.08	0.41±0.06	1.71±0.16
35-37	10.67±2.58	6.28±2.08	0.53±0.14	0.41±0.09	1.73±0.30

Продолжение таблицы 11					
38-40	11.63±3.02	6.81±2.02	-	0.42±0.02	1.71±0.06

4.4 Динамика допплерометрических показателей почечного артериального кровотока (PSV, EDV, IP, IR, S/D) на протяжении беременности при ХБП 3 стадии при сопоставлении с кровотоком здоровых беременных.

Динамика пиковой систолической скорости кровотока в почечных артериях.

При ХБП 3 **справа** отмечается значимое уменьшение скоростей кровотока от 22 до 36 нед. гестации. В сроке 38-40 нед. статистически посчитать результат не представилось возможным, поскольку в этой группе была только одна пациентка. Это связано с тем, что средний гестационный срок родоразрешения при ХБП 3 стадии - 34±4 нед. по результатам данного исследования.

Слева отмечено значимое снижение показателей от 22 до 34 нед.

Динамика пиковой систолической скорости кровотока в сегментарных артериях**.**

При ХБП 3 **справа** значимое уменьшение PSV отмечается в сроках 22-25 нед (39,73+ 9,98 см/с) и в 35-37 недель (32,75 +9,88 см/с).

Слева отмечается значимое уменьшение скоростей кровотока в сроках с 22 по 37 нед.

Динамика пиковой систолической скорости кровотока в междолевых артериях.

Справа при ХБП 3 стадии статистически значимое уменьшение отмечается уже с 13 по 37 нед. В 38-40 нед. недостоверное уменьшение показателей в этом гестационном периоде связано, вероятнее всего, с малой численностью исследуемых вследствие среднего гестационного срока родов 34±4 недели.

Слева при ХБП 3 стадии статистически значимое уменьшение отмечается как и справа уже с 13 по 37 нед. В 38-40 нед. недостоверное уменьшение PSV в связано с малой численностью исследуемых вследствие среднего гестационного срока родов 34±4 недели.

Динамика конечной диастолической скорости кровотока в почечных артериях.

При 3 стадии ХБП **справа** достоверные различия во всех гестационных группах, кроме срока до 12 нед, 35-37 нед, а также в 38-40 нед (в данной группе статистический обсчет невозможен из-за малой численности исследуемых в этом

гестационном периоде, поскольку при ХБП 3 средний гестационный срок родов 34±4 нед.)

Слева достоверное снижение EDV отмечается в 13-21,22-25,29-31,32-24 нед.

Динамика пиковой систолической скорости кровотока в сегментарных артериях**.**

При ХБП 3 **справа** отмечено снижение скоростных показателей во все сроки гестации кроме 32-34 нед., а также 38-40 нед (в этом гестационном периоде малое количество исследований).

Слева достоверное снижение отмечено во все сроки, кроме 38-40 нед

Динамика пиковой систолической скорости кровотока в междолевых артериях.

При ХБП 3 **справа** и **слева** отмечено значимое снижение EDV в сроки с 22 по 34 неделю.

Динамика индекса резистентности (IR) в почечных артериях.

При ХБП 3 **справа** значимое повышение в 29-31 нед. до 0,66 + 0,05.

При ХБП 3 **слева** значимое снижение в 29-31 нед (0,65+ 0,05).

Динамика индекса резистентности (RI) в сегментарных артериях.

Справа при ХБП 3 значимой разницы с нормой не выявлено.

Слева при ХБП 3 значимое снижение в 22-25 нед. (0,58 + 0,08)

Динамика индекса резистентности (RI) в междолевых артериях**.**

При ХБП 3 **справа** значимое снижение показателя наблюдается в 22-25 нед, 26-28 нед. При ХБП 3 **слева** значимое снижение показателя в 22-25,26-28, 32-34 нед.

Динамика пульсационного индекса (IP) в почечных артериях.

При ХБП 3 **справа** выявлены значимое повышенные IP в 29-31, 32-34 нед.

Слева значимых отличий не отмечено.

Динамика пульсационного индекса (IP) в сегментарных артериях.

При ХБП 3 **справа** значимое повышение показателя в 29-31 нед, слева значимых различий не отмечено.

Динамика пульсационного индекса (IP) в междолевых артериях

При ХБП 3 **справа** значимых отличий не выявлено.

При ХБП 3 **слева** отмечено значимое уменьшение в 22-25 нед.

Динамика систоло-диастолического отношения в почечных артериях.

При ХБП 3 **справа** отмечено достоверное повышение в 29-31 нед., **слева** значимой разницы не выявлено.

Динамика систоло-диастолического отношения в сегментарных артериях.

Справа при ХБП 3 стадии отмечается значимое повышение S/D в 29-31 нед

Слева при ХБП 3 стадии отмечается значимое снижение в 22-25 нед., значимое повышение в 29-31 нед.

Динамика систоло-диастолического отношения в междолевых артериях.

При ХБП **3 справа** значимое снижение выявлено в 22-25,26-28 нед. **Слева** достоверное снижение в 22-25,26-28, 32-24, 25-27 нед

На основании результатов наших исследований мы можем предложить таблицы параметров допплеровского исследования почечного кровотока у беременных с ХБП 3 стадии.

Таблица 12. Допплерометрические параметры почечного артериального кровотока при ХБП 3 стадии.

Сроки гестации, недели	PSV, см/с	EDV, см/с	IP	IR	S/D
Правая почечная артерия					
1-12	76.38±26.96	25.07±4.25	1.28±0.34	0.65±0.09	3.03±0.76
13-21	63.35±16.29	20.91±6.77	1.26±0.34	0.66±0.08	3.16±0.77
22-25	56.60±8.67	20.97±5.70	1.19±0.32	0.63±0.08	2.83±0.64
26-28	57.56±17.77	18.09±4.39	1.35±0.45	0.66±0.11	3.30±1.17
29-31	70.11±13.16	21.67±5.80	1.43±0.34	0.69±0.05	3.30±0.74
32-34	63.07±15.27	20.22±6.24	1.43±0.26	0.68±0.06	3.20±0.51
35-37	62.79±14.95	20.56±7.54	1.33±0.29	0.68±0.08	3.27±0.81
38-40	-	-	-	-	-
Левая почечная артерия					
1-12	74.04±19.52	26.57±6.10	1.07±0.21	0.63±0.07	2.80±0.51
13-21	62.20±19.08	19.26±6.52	1.29±0.33	0.69±0.08	3.37±0.85
22-25	50.86±10.45	18.31±4.63	1.26±0.29	0.64±0.08	2.88±0.66
26-28	65.11±22.17	21.82±11.45	1.36±0.37	0.67±0.10	3.26±0.91
29-31	60.64±15.54	21.07±7.27	1.29±0.27	0.66±0.06	2.91±0.62

Продолжение таблицы 12					
32-34	52.16±13.32	17.65±4.99	1.32±0.33	0.66±0.07	3.04±0.64
35-37	67.38±17.48	22.84±8.42	1.23±0.38	0.61±0.09	2.79±0.94
38-40	-	-	-	-	-
Правые сегментарные артерии					
1-12	46.20±11.54	17.18±1.21	1.05±0.21	0.62±0.07	2.68±0.55
13-21	39.48±11.51	14.73±4.15	1.13±0.29	0.62±0.08	2.83±0.76
22-25	39.83±10.38	15.53±4.15	1.00±0.27	0.61±0.09	2.65±0.61
26-28	38.98±14.83	14.01±4.36	1.14±0.35	0.62±0.09	2.91±0.94
29-31	45.33±11.98	16.48±4.11	1.16±0.19	0.63±0.05	2.77±0.46
32-34	44.66±14.55	15.20±5.29	1.19±0.32	0.63±0.09	2.89±0.79
35-37	32.75±9.88	12.85±4.68	1.03±0.41	0.59±0.13	2.63±0.75
38-40	-	-	-	-	-
Левые сегментарные артерии					
1-12	43.76±20.08	16.85±6.15	0.99±0.28	0.60±0.09	2.59±0.64
13-21	38.37±15.56	13.54±4.27	1.11±0.40	0.62±0.11	3.03±1.13
22-25	34.95±7.00	14.99±3.17	0.97±0.22	0.57±0.06	2.36±0.39
26-28	32.11±3.97	12.18±3.16	1.13±0.32	0.62±0.08	2.86±0.73
29-31	37.07±8.93	14.39±4.51	1.09±0.30	0.61±0.08	2.78±0.74
32-34	38.20±12.52	13.93±2.42	1.05±0.40	0.61±0.11	2.74±0.82
35-37	30.81±4.24	13.08±3.67	0.97±0.31	0.56±0.11	2.52±0.84
38-40	-	-	-	-	-
Правые междолевые артерии					
1-12	19.91±5.65	9.14±3.44	0.86±0.22	0.54±0.07	2.24±0.39
13-21	19.07±8.18	7.97±3.04	0.93±0.14	0.58±0.05	2.37±0.28
22-25	20.47±5.94	9.17±2.70	1.03±0.38	0.54±0.07	2.24±0.39
Продолжение таблицы №12					
26-28	19.21±8.98	7.87±3.49	0.90±0.27	0.56±0.10	2.36±0.46
29-31	18.51±5.16	8.32±2.18	0.93±0.19	0.45±0.34	2.27±0.42
32-34	18.79±6.74	8.14±3.22	0.98±0.18	0.57±0.10	2.46±0.72
35-37	17.76±6.19	9.20±6.08	0.91±0.43	0.53±0.15	2.30±0.73
38-40	-	-	-	-	-
Левые междолевые артерии					
1-12	21.01±9.07	9.69±4.14	0.84±0.12	0.54±0.04	2.17±0.20

Продолжение таблицы 12					
13-21	20.02±6.96	8.25±2.59	0.93±0.25	0.58±0.08	2.46±0.53
22-25	18.30±3.09	9.07±2.46	0.85±0.17	0.52±0.06	2.14±0.28
26-28	20.27±6.84	8.66±3.04	0.97±0.33	0.56±0.11	2.44±0.72
29-31	20.05±6.22	8.41±2.37	0.92±0.18	0.56±0.08	2.32±0.41
32-34	18.49±5.60	8.35±2.60	0.93±0.18	0.54±0.07	2.23±0.38
35-37	19.56±5.57	10.53±4.87	0.79±0.27	0.48±0.11	2.02±0.44
38-40	-	-	-	-	-
Правые междольковые артерии					
1-12	10.38±2.79	6.29±2.04	0.52±0.02	0.40±0.06	1.68±0.20
13-21	8.91±2.74	4.89±1.73	0.63±0.21	0.47±0.13	1.80±0.49
22-25	9.90±4.49	5.23±1.96	0.68±0.27	0.46±0.12	1.93±0.48
26-28	10.75±3.71	6.21±1.59	0.57±0.16	0.40±0.09	1.72±0.33
29-31	9.25±2.70	5.34±1.70	0.57±0.17	0.41±0.10	1.77±0.39
32-34	9.03±2.55	5.11±1.41	0.61±0.13	0.43±0.08	1.78±0.29
35-37	12.32±1.33	6.93±1.58	0.57±0.14	0.44±0.09	1.82±0.29
38-40	-	-	-	-	-
Левые междольковые артерии					
1-12	10.59±2.46	6.32±2.05	0.52±0.07	0.39±0.07	1.67±0.21
13-21	8.51±1.61	4.67±1.05	0.59±0.18	0.44±0.10	1.87±0.39
22-25	9.22±2.82	5.05±2.08	0.62±0.13	0.46±0.12	2.01±0.89
26-28	9.28±2.81	5.51±1.69	0.58±0.10	0.41±0.05	1.69±0.13
29-31	9.29±3.48	5.05±1.39	0.66±0.16	0.44±0.09	1.83±0.29
32-34	12.12±10.83	7.24±6.36	0.61±0.12	0.42±0.08	1.76±0.27
35-37	13.23±2.91	6.60±1.68	0.68±0.29	0.49±0.13	2.07±0.58
38-40	-	-	-	-	-

4.5 Динамика допплерометрических показателей почечного артериального кровотока (PSV, EDV, IP, IR, S/D) на протяжении беременности при ХБП 4 стадии при сопоставлении с кровотоком здоровых беременных.

Динамика пиковой систолической скорости кровотока в почечных артериях

При ХБП 4 **справа** и **слева** отмечалось статистически не значимое снижение PSV. Беременность при 4 стадии ХБП сопряжена с высокими перинатальными рисками,

в связи с чем в этой группе отмечались более частые госпитализации в медицинские специализированные учреждения. В связи с вышесказанными причинами, а также учитывая малое количество беременных в этой группе и средний срок родов 33±4 недель в данном исследовании, проанализировать PSV удалось справа и слева только в гестационные сроки до 28 недель и в 32-34 недели.

Динамика пиковой систолической скорости кровотока в сегментарных артериях**.**

При ХБП 4 **справа** значимых отличий не выявлено.

В **левых** сегментарных артериях достоверное снижение отмечено в сроки 22-25 недель (34,85 + 0,17 см /с).

Отсутствие статистически значимых изменений при ХБП 4 стадии, вероятнее всего, связано с малым количеством человек в группе.

При ХБП 4 оценить PSV удалось только в следующие гестационные промежутки: до 12 недель, 13-21, 22-25,26-28,32-34 нед.

Динамика пиковой систолической скорости кровотока в междолевых артериях.

При ХБП 4 достоверной разницы с нормативными значениями не выявлено (вероятно, из-за малой численности группы).

Динамика конечной диастолической скорости кровотока в почечных артериях.

При ХБП 4 **справа** отмечается статистически значимое снижение EDV в 22-25 нед. (10,39 ± 0,66 см/с). Значимое снижение показателя в единичных гестационных периодах вероятнее всего связано с малым количеством человек в группе.

Слева отмечено значимое снижение только в сроках 26-28 нед. (до 12,11 ±0,86 см/с)

Динамика конечной диастолической скорости кровотока в сегментарных артериях.

При ХБП 4 **справа** значимое снижение отмечено в 26-28 нед (8,85± 0,13 см/с)

Слева значимое снижение выявлено в 26-28 нед (6,84 ± 1,02 см/с).

Динамика конечной диастолической скорости кровотока в междолевых артериях.

При ХБП 4 **справа** значимое снижение в сроках 26-28 недель. **Слева** значимое снижение в сроке до 12 недель, а также в 22-25, 26-28 недель.

Динамика индекса резистентности (IR) в почечных артериях.

При ХБП 4 **справа** значимое увеличение выявлено в 13-21 нед. (0,77+ 0,05), **слева** - значимое увеличение в 13,21 (0,77+ 0,05). Вероятнее всего, при ХБП 4 патоморфологические изменения сосудистой стенки и ее ригидность выражены значительно, что проявляется повышением индексов резистентности на уровне магистральных сосудов.

Динамика индекса резистентности (IR) в сегментарных артериях.

Справа при ХБП 4 отмечается значимое превышение в 22-25 нед. (0,73 +0,01), видимо, за счет патоморфологических изменений сосудистой стенки.

Слева при ХБП 4 значимых различий с нормой нет.

Динамика индекса резистентности (IR) в междолевых артериях.

При ХБП 4 **справа** колебания показателя от 0,65-до 0,7, значимых различий с нормой не выявлено. **Слева** IR значимо выше в сроки 22-25 недель. Диапазон IR слева от 0,64 до 0,71.

Динамика пульсационного индекса (IP) в почечных артериях.

При ХБП 4 **справа** и **слева** отмечены повышенные показатели во всех сроках гестации, недостоверные, видимо, из-за небольшого количества исследуемых

Динамика пульсационного индекса (IP) в сегментарных артериях.

При ХБП 4 **справа** значимое повышение показателя при 4 стадии в 22-25 нед..

При ХБП 4 **слева** значимое повышение показателя в 29-31, 32-34 нед.

Динамика пульсационного индекса (IP) в междолевых артериях.

При ХБП 4 **справа** IP повышен до 12 нед., в 13-21 нед.

При ХБП 4 **слева** достоверных отличий нет.

Динамика систоло-диастолического отношения в почечных артериях.

При ХБП 4 **справа** и **слева** достоверных отличий нет.

Динамика систоло-диастолического отношения в сегментарных артериях.

При ХБП 4 **справа** значимых отличий нет в связи с малой численностью групп.

При ХБП 4 **слева** отмечается значимое повышение показателя при ХБП 4 в сроках до 12 нед.

Динамика систоло-диастолического отношения в междолевых артериях.

При ХБП 4 **справа** значимое повышение до 12 нед. **Слева** достоверное повышение до 12 нед и в 22-25 нед.

На основании результатов наших исследований мы можем предложить таблицы параметров допплеровского исследования почечного кровотока у беременных с ХБП 4 стадии.

Таблица 13. Допплерометрические параметры почечного артериального кровотока при ХБП 4 стадии.

Сроки гестации, недели	PSV, см/с	EDV, см/с	IP	IR	S/D
Правая почечная артерия					
1-12	85.32±21.60	28.41±11.78	1.33±0.46	0.67±0.11	3.29±1.26
13-21	71.05±6.36	20.67±2.41	1.61±0.03	0.73±0.04	3.48±0.18
22-25	48.09±9.45	10.39±0.66	1.89±0.16	0.78±0.03	4.61±0.62
26-28	55.84±18.87	12.79±3.22	1.82±0.20	0.76±0.03	4.31±0.39
29-31	-	-	-	-	-
32-34	-	-	-	-	-
35-37	-	-	-	-	-
38-40	-	-	-	-	-
Левая почечная артерия					
1-12	82.17±20.08	22.19±8.69	1.56±0.22	0.74±0.06	3.93±0.93
13-21	60.60±20.06	15.60±7.49	1.85±0.51	0.77±0.06	4.13±0.94
22-25	51.86±13.09	13.46±4.17	1.75±0.16	0.74±0.01	3.89±0.23
26-28	66.27±34.72	12.11±0.86	2.16±0.94	0.79±0.10	5.39±2.49
29-31	-	-	-	-	-
32-34	-	-	-	-	-
35-37	-	-	-	-	-
38-40	-	-	-	-	-
Правые сегментарные артерии					
1-12	41.40±1.83	13.13±2.79	1.25±0.28	0.68±0.08	3.28±0.89
13-21	46.06±11.98	12.89±0.58	1.39±0.36	0.65±0.09	3.21±0.79
22-25	38.90±12.93	10.79±4.04	1.54±0.04	0.73±0.01	3.64±0.17
26-28	37.57±14.09	8.85±0.13	1.82±0.65	0.75±0.09	4.24±1.53

Продолжение таблицы 13					
29-31	-	-	-	-	-
32-34	-	-	-	-	-
35-37	-	-	-	-	-
38-40	-	-	-	-	-
Левые сегментарные артерии					
1-12	43.62±14.81	15.33±8.42	1.26±0.40	0.66±0.10	3.18±0.93
13-21	42.90±6.45	14.70±3.86	1.19±0.30	0.66±0.08	2.82±0.68
22-25	34.85±0.17	9.53±1.88	1.50±0.06	0.73±0.05	3.73±0.72
26-28	32.55±6.55	6.84±1.02	1.81±0.54	0.78±0.08	4.89±1.68
29-31	-	-	-	-	-
32-34	-	-	-	-	-
35-37	-	-	-	-	-
38-40	-	-	-	-	-
Правые междолевые артерии					
1-12	24.57±4.74	7.51±0.67	1.26±0.28	0.68±0.08	3.32±0.89
13-21	24.71±5.25	7.52±0.40	1.34±0.27	0.68±0.06	2.98±0.50
22-25	19.00±3.54	5.73±2.46	1.54±0.21	0.71±0.08	3.56±0.96
26-28	22.36±5.16	7.44±0.45	1.38±0.21	0.66±0.11	3.03±0.88
29-31	-	-	-	-	-
32-34	-	-	-	-	-
35-37	-	-	-	-	-
38-40	-	-	-	-	-
Левые междолевые артерии					
1-12	18.25±3.00	5.89±0.66	1.14±0.28	0.67±0.07	3.13±0.61
13-21	21.74±7.59	8.40±3.18	0.97±0.33	0.60±0.12	2.28±0.48
22-25	17.65±1.62	5.14±0.41	1.50±0.18	0.71±0.00	3.43±0.04
26-28	17.98±1.03	5.77±0.49	1.36±0.02	0.68±0.01	3.12±0.08
Продолжение таблицы №13					
29-31	-	-	-	-	-
32-34	-	-	-	-	-
35-37	-	-	-	-	-
38-40	-	-	-	-	-
Правые междольковые артерии					

Продолжение таблицы 13					
1-12	14.37±5.88	6.08±2.41	0.84±0.10	0.57±0.02	2.35±0.11
13-21	7.80±1.35	4.81±0.55	0.54±0.11	0.38±0.06	1.62±0.16
22-25	7.28±2.51	3.76±0.44	0.76±0.23	0.48±0.10	1.97±0.36
26-28	-	-	-	-	-
29-31	-	-	-	-	-
32-34	-	-	-	-	-
35-37	-	-	-	-	-
38-40	-	-	-	-	-
Левые междольковые артерии					
1-12	11.34±1.54	5.52±1.10	0.71±0.16	0.51±0.11	2.11±0.53
13-21	9.72±2.52	5.56±0.29	0.63±0.30	0.40±0.14	1.74±0.39
22-25	10.02±0.94	5.77±0.68	0.62±0.04	0.42±0.01	1.74±0.04
26-28	-	-	-	-	-
29-31	-	-	-	-	-
32-34	-	-	-	-	-
35-37	-	-	-	-	-
38-40	-	-	-	-	-

4.6 Динамика допплерометрических показателей почечного артериального кровотока (PSV, EDV, IP, IR, S/D) на протяжении беременности при ХБП 5 стадии при сопоставлении с кровотоком здоровых беременных.

Динамика пиковой систолической скорости кровотока в почечных артериях.

При ХБП 5 **справа** отмечается статистически значимое снижение скоростей кровотока в 26-28, 29-31 нед. **Слева** достоверных отличий не выявлено.

Беременность с ХБП 5 стадии - одна из самых сложных и немногочисленных групп пациенток. При ХБП 5 стадии почки практически не способны эффективно работать. Терминальная (5) стадия ХБП предполагает заместительную терапию (ГД, перитонеальный диализ или трансплантация донорской почки). На сегодняшний день потребность в диализном лечении по России составляет в среднем 150 больных/млн. населения [4].

В данном исследовании всего было 4 пациентки с ХБП 5 стадии на ГД. У одной из них выполнено прерывание беременности в сроке 10 нед. по медицинским показаниям. Остальные пациентки родоразрешены в сроки 29 нед, 34-35 нед. и 37-38 нед. У родивших пациенток дети спустя 1 год жизни живы.

При ГД оценивать функцию почек по допплерометрическим параметрам, вероятнее всего, не совсем корректно, поскольку собственная функция снижена настолько, что возникает необходимость в применении заместительной терапии. Но все же, в данном исследовании приводим показатели PSV с целью научного интереса.

Таблица 14. Динамика показателей пиковой систолической скорости в почечных артериях при ХБП 5 стадии в течение беременности.

Гестационный срок	Среднее справа	Станд. отклонение	Среднее слева	Станд. отклонение
До 12	48,200	-	48,200	
13-21	65,885	16,353	65,885	16,353
22-25	78,920	34,139	68,315	18,519
26-28	27,913	8,150	47,730	14,368
29-31	55,175	1,167	53,070	14,043
32-34	56,705	4,320	60,970	2,871

Продолжение таблицы 14				
35-37	53,650	-	58,940	-
38-40	-	-	-	-

Динамика пиковой систолической скорости кровотока в сегментарных артериях**.**

При ХБП 5 **справа** отмечается статистически значимое снижение скоростей кровотока в 26-28 недель. **Слева** значимых отличий не выявлено.

Динамика пиковой систолической скорости кровотока в междолевых артериях.

При ХБП 5 **справа** достоверное снижение выявлено в 26-28 нед

При ХБП 5 **слева** значимых отличий нет (из-за малой численности группы).

Динамика конечной диастолической скорости кровотока в почечных артериях.

При ХБП 5 **справа** статистически значимое снижение скоростей кровотока в 13-21 нед. (10,42 +. 2,93 см/с).

При ХБП 5 **слева** значимое снижение в 13-21 нед. (до 17,41 + 4,94 см/с)

Динамика конечной диастолической скорости кровотока в сегментарных артериях.

При ХБП 5 **справа** отмечено значимое снижение в 26-28 нед. (до 8,85 +0,13 см/с), **слева** значимое снижение в 29-31 нед (1,51+ 2,14 см/с) и в 32-34 нед.

Динамика конечной диастолической скорости кровотока в междолевых артериях.

При ХБП 5 **справа** отмечено значимое снижение в 13-21, 26-28 недель, **слева** достоверное снижение в 35-37 недель.

Динамика индекса резистентности (IR) в почечных артериях.

При ХБП 5 IR **справа** и **слева** повышены и изменяются в пределах 0,85-1 справа и 0,5-0,9 слева. Не во всех сроках гестации удалось проследить изменения данного

показателя по причине небольшой численности группы. Достоверное увеличение справа в сроках 32-34 нед (1,000 ±0,000).

Динамика индекса резистентности (IR) в сегментарных артериях.

Справа при ХБП 5 значимое повышение IR в 32-34 нед (1,000±0,000).

При ХБП 5 **слева** не во всех сроках гестации удалось выявить среднее значение данного показателя по причине небольшой численности группы. Отмечено повышение IR до очень высоких цифр (0,68 -1,0), достоверное в сроки 32-33 нед (1,000±0,000).

Динамика индекса резистентности (IR) в междолевых артериях**.**

При ХБП 5 **справа** показатели IR повышены и изменяются в пределах от 0,71 до 1, достоверные в 26-28,29-31,32-34 нед., (детальному изучению препятсвует небольшая численность группы). **Слева** IR резко повышен во все сроки, достоверно из них в 22-25 нед., 32-34 нед, меняются в пределах 0,72-1.

Динамика пульсационного индекса (IP) в почечных артериях.

При ХБП 5 и **справа** и **слева** отмечено значимое повышение IP и в 29-31 нед.

Динамика пульсационного индекса (IP) в сегментарных артериях.

При ХБП 5 **справа** значимое повышение в 29-31 нед.

При ХБП 5 **слева** значимое повышение показателя в 29-31, 32-34 нед.

Динамика пульсационного индекса (IP) в междолевых артериях

При ХБП 5 **справа** IP значимо повышен в 13-21 нед.

При ХБП 5 **слева** все показатели повышены недостоверно.

Динамика систоло-диастолического отношения в почечных артериях.

При ХБП 5 справа и **слева** не выявлено значимых отличий.

Динамика систоло-диастолического отношения в сегментарных артериях.

При ХБП 5 справа значимых отличий нет в связи с малой численностью групп.

При ХБП 5 слева отмечается значимое повышение показателя сроках до 12 нед.

Динамика систоло-диастолического отношения **в междолевых артериях.**

При ХБП 5 справа и слева значимых отличий нет.

На основании результатов наших исследований мы можем предложить таблицы параметров допплеровского исследования почечного кровотока у беременных с ХБП 5 стадии.

Таблица 15. Допплерометрические параметры почечного артериального кровотока при ХБП 5 стадии.

Сроки гестации, недели	PSV, см/с	EDV, см/с	IP	IR	S/D
Правая почечная артерия					
1-12	-	-	-	-	-
13-21	65.88±16.35	10.42±2.93	3.18±0.01	0.83±0.09	6.95±3.27
22-25	78.92±34.14	4.02±1.03	3.30±0.39	0.94±0.04	7.34±5.96
26-28	27.91±8.15	3.76±1.24	1.96±0.53	0.85±0.08	8.73±6.12
29-31	55.18±1.17	2.59±3.66	2.62±0.66	0.95±0.07	-
32-34	56.71±4.32	0.00±0.00	2.50±0.42	1.00±0.00	-
35-37	-	-	-	-	-
38-40	-	-	-	-	-
Левая почечная артерия					
1-12	-	-	-	-	-
13-21	81.99±18.66	31.62±13.45	0.87±0.01	0.63±0.08	2.71±0.64
22-25	68.32±18.52	20.45±20.99	1.92±1.35	0.74±0.23	3.58±1.80
26-28	47.73±14.37	12.91±14.09	2.79±1.20	0.77±0.20	2.54±2.55
29-31	53.07±14.04	4.32±6.10	2.24±0.08	0.90±0.14	-
32-34	60.97±2.87	14.47±20.46	1.34±0.86	0.76±0.35	-
35-37	-	-	-	-	-
38-40	-	-	-	-	-
Правые сегментарные артерии					
1-12	-	-	-	-	-
13-21	38.49±11.15	6.79±4.66	3.20±0.95	0.80±0.15	4.05±1.49
22-25	52.79±33.17	5.37±6.38	3.14±0.88	0.92±0.07	5.56±3.05
26-28	23.70±8.27	4.41±3.96	2.24±0.79	0.83±0.17	4.41±1.88
29-31	34.80±12.01	1.94±2.74	2.68±0.10	0.93±0.11	-
32-34	30.50±2.12	0.00±0.00	3.06±1.57	1.00±0.00	-

Продолжение таблицы 15					
35-37	-	-	-	-	-
38-40	-	-	-	-	-
Левые сегментарные артерии					
1-12	-	-	-	-	-
13-21	27.09±9.68	11.70±11.05	0.62±0.00	0.55±0.15	2.46±0.90
22-25	54.67±21.18	20.50±22.27	1.82±1.59	0.68±0.28	5.14±4.55
26-28	32.38±17.85	6.03±5.20	-	0.83±0.07	6.52±2.66
29-31	40.70±3.26	1.51±2.14	2.88±0.11	1.46±0.76	-
32-34	37.50±6.86	0.00±0.00	3.00±0.28	1.00±0.00	-
35-37	-	-	-	-	-
38-40	-	-	-	-	-
Правые междолевые артерии					
1-12	-	-	-	-	-
13-21	15.34±4.00	3.41±4.26	1.92±0.02	0.80±0.24	2.51±0.54
22-25	-	-	-	-	-
26-28	18.55±12.09	5.30±3.33	-	0.72±0.01	3.47±0.10
29-31	17.05±4.14	0.43±0.61	2.26±0.76	0.98±0.04	-
32-34	14.20±0.12	0.00±0.00	2.00±0.15	1.00±0.00	-
35-37	-	-	-	-	-
38-40	-	-	-	-	-
Левые междолевые артерии					
1-12	-	-	-	-	-
13-21	14.45±4.35	2.74±3.41	1.62±0.00	0.79±0.24	2.42±0.35
22-25	17.13±2.61	0.22±0.30	2.20±0.81	0.99±0.01	-
26-28	-	-	-	-	-
29-31	-	-	-	-	-
32-34	12.68±3.70	0.00±0.00	2.06±0.62	1.00±0.00	-
35-37	-	-	-	-	-
38-40	-	-	-	-	-
Правые междольковые артерии					
1-12	-	-	-	-	-
13-21	10.82±2.94	5.31±2.47	-	0.52±0.10	2.14±0.44
22-25	-	-	-	-	-

Продолжение таблицы 15					
26-28	-	-	-	-	-
29-31	-	-	-	-	-
32-34	-	-	-	-	-
35-37	-	-	-	-	-
38-40	-	-	-	-	-
Левые междольковые артерии					
1-12	-	-	-	-	-
13-21	-	-	-	-	-
22-25	-	-	-	-	-
26-28	-	-	-	-	-
29-31	-	-	-	-	-
32-34	-	-	-	-	-
35-37	-	-	-	-	-
38-40	-	-	-	-	-

4.7 Сравнительная характеристика доплерометрических показателей почечных и внутрипочечных артерий справа и слева при различных стадиях ХБП.

Сравнительная характеристика пиковой систолической скорости правой и левой почечных артерий при различных стадиях ХБП.

Характер изменений скоростей кровотока справа и слева в течение гестации при ХБП1 претерпевал изменения, схожие с таковыми при неосложненной беременности: максимальные значения отмечались в сроке 29-31 недель беременности (до значений 90,05 + 22,11 см /с). Это, вероятно, связано с тем, что увеличение почечного кровотока в ранние сроки беременности достигает 30-50% по сравнению с показателями у небеременных [33,46]. А объем циркулирующей жидкости (за счет увеличения объема плазмы крови, сердечного выброса) достигает максимального прироста к 32-й неделе беременности. Затем следовало недостоверное снижение PSV, и перед родами (в 38-40 недель) снова отмечалось значимое увеличение скоростей до 86,01 + 14,87 см /с.

При ХБП 2-5 стадии колебаний PSV почечных артерий на протяжении гестации, подобных ХБП 1 стадии и кровотоку у здоровых беременных, не отмечалось.

При сопоставлении показателей пиковой систолической скорости кровотока **между правой и левой общей почечной артериями** были выявлены значимые отличия. При ХБП 1 стадии с 22 до 40 нед. беременности PSV в правой общей почечной артерии достоверно выше, чем в контралатеральном сосуде. При ХБП 2,3,4,5 достоверных различий PSV справа и слева не выявлено.

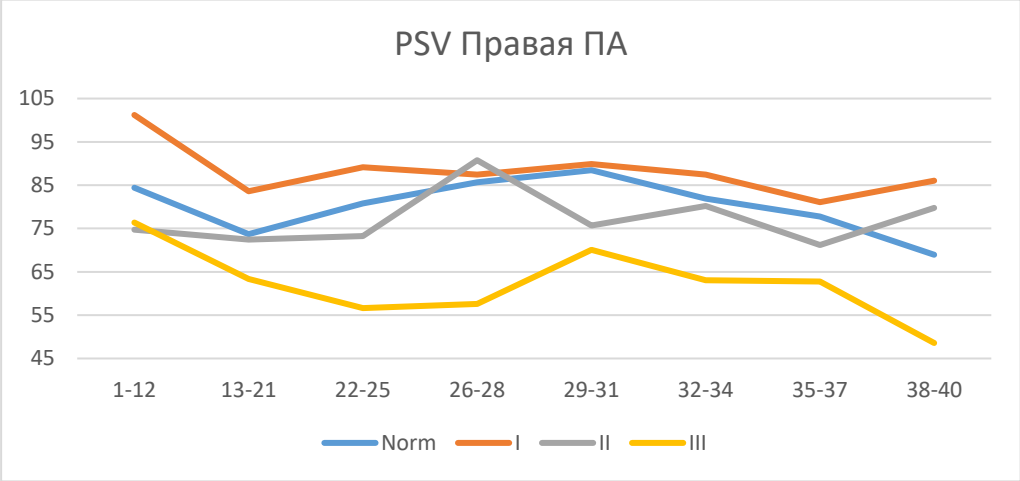


Рисунок 16. Динамика пиковой систолической скорости в правой почечной артерии в зависимости от срока беременности и стадии ХБП.

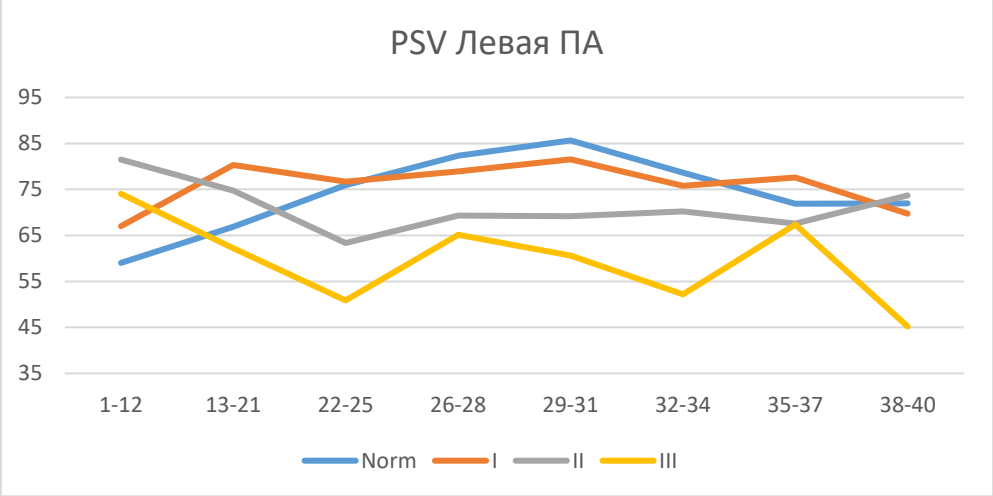


Рисунок 17. Динамика пиковой систолической скорости в левой почечной артерии в зависимости от срока беременности и стадии ХБП**.**

Сравнительная характеристика пиковой систолической скорости правых и левых сегментарных артерий при различных стадиях ХБП.

При сравнении PSV сегментарных артерий **справа и слева** при ХБП 1 отмечено значимое увеличение справа в 13-21, 22-25 нед., 35-37 нед. При ХБП 2 слева PSV достоверно выше, чем справа в сроках до 12 недель. При стадиях ХБП 3-5 достоверной разницы между контрлатеральными сосудами не выявлено.

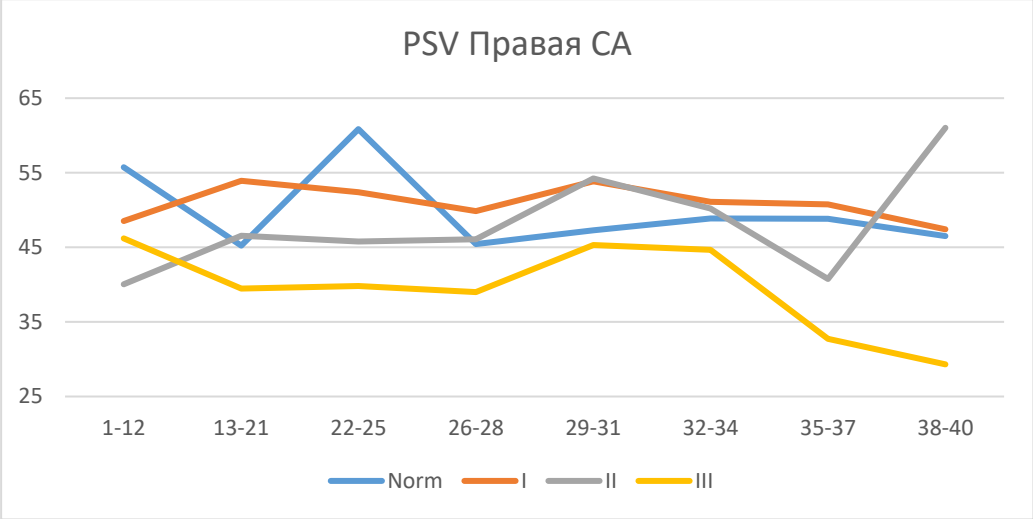


Рисунок 18. Динамика пиковой систолической скорости в правых сегментарных артериях в зависимости от срока беременности и стадии ХБП.

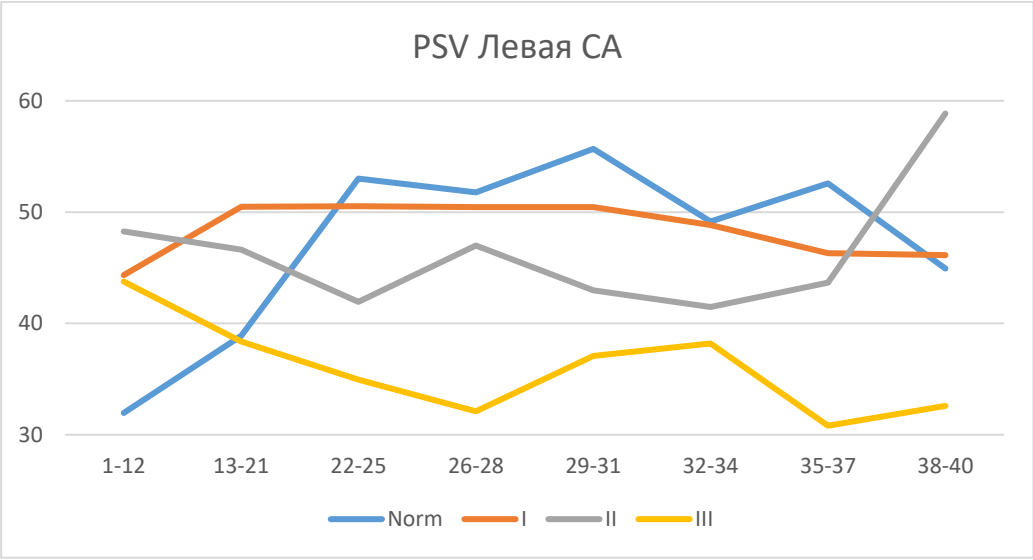


Рисунок 19. Динамика пиковой систолической скорости в левых сегментарных артериях в зависимости от срока беременности и стадии ХБП.

Сравнительная характеристика пиковой систолической скорости правых и левых междолевых артерий при различных стадиях ХБП.

При сравнении PSV контрлатеральных междолевых артерий **справа и слева** при ХБП 1 данный показатель достоверно выше справа в 13-21, в 22-25,38 -40 нед.

При ХБП 2 в 32-34 нед-достоверное уменьшение справа, в 35-37 нед-достоверное увеличение справа.

При ХБП 3 достоверное уменьшение справа в 13-21 нед,

При ХБП 4-5 значимая разница не выявлена.

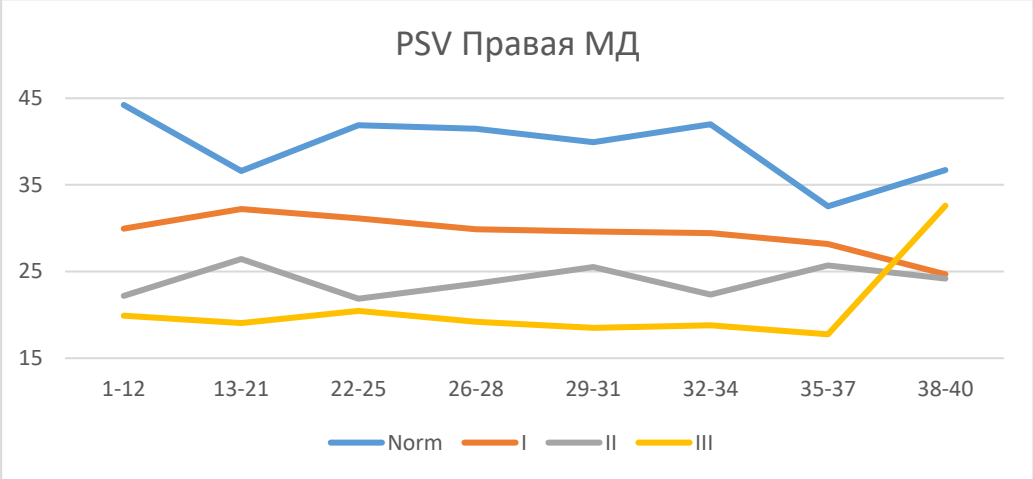


Рисунок 20. Динамика пиковой систолической скорости в правых междолевых артериях в зависимости от срока беременности и стадии ХБП.

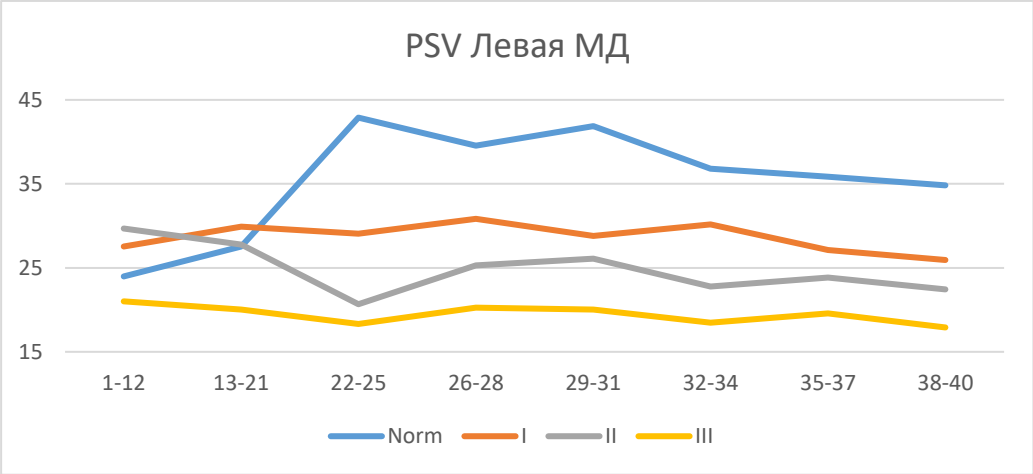


Рисунок 21. Динамика пиковой систолической скорости в левых междолевых артериях в зависимости от срока беременности и стадии ХБП.

Сравнительная характеристика конечной диастолической скорости правой и левой почечных артерий при различных стадиях ХБП.

При ХБП 1 отмечено значимое превышение показателей справа в 22-25, и с 29 по 40 нед.

При ХБП 2 достоверное превышение справа только в 35-37 нед

При ХБП 3 достоверное превышение справа в 13-21 и 35-37 недель.

При ХБП 4 -5 достоверных различий между контрлатеральными сосудами не выявлено.

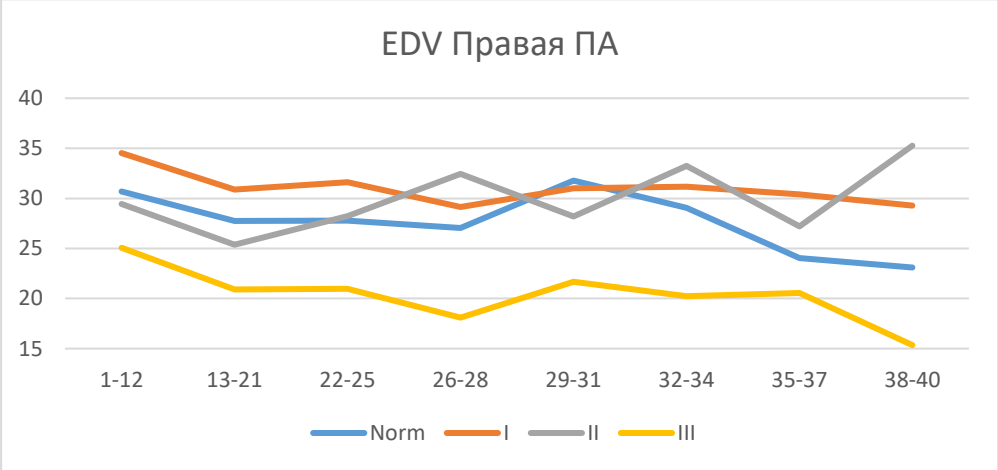


Рисунок 22. Динамика конечной диастолической скорости в правой почечной артериии в зависимости от срока беременности и стадии ХБП.

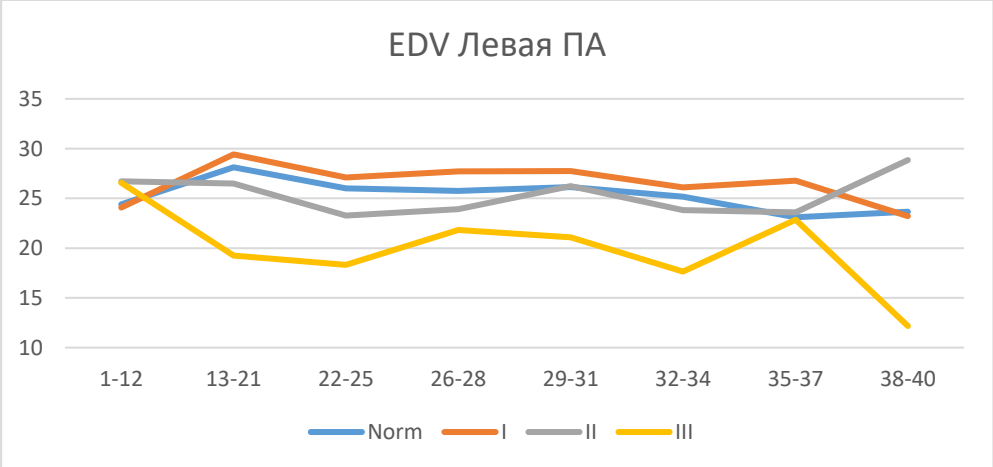


Рисунок 23. Динамика конечной диастолической скорости в левой почечной артерии в зависимости от срока беременности и стадии ХБП.

Сравнительная характеристика конечной диастоличсекой скорости правой и левой сегментарных артерий при различных стадиях ХБП.

При ХБП 1 справа EDV достоверно выше в 29-31,32-24,35-37 нед.

При ХБП 2 справа EDV достоверное выше в 35-37 нед

При ХБП 3 справа данные скоростные показатели достоверно выше в 13-21 нед.

При ХБП 4-5 значимых различий с нормативными значениями не выявлено.

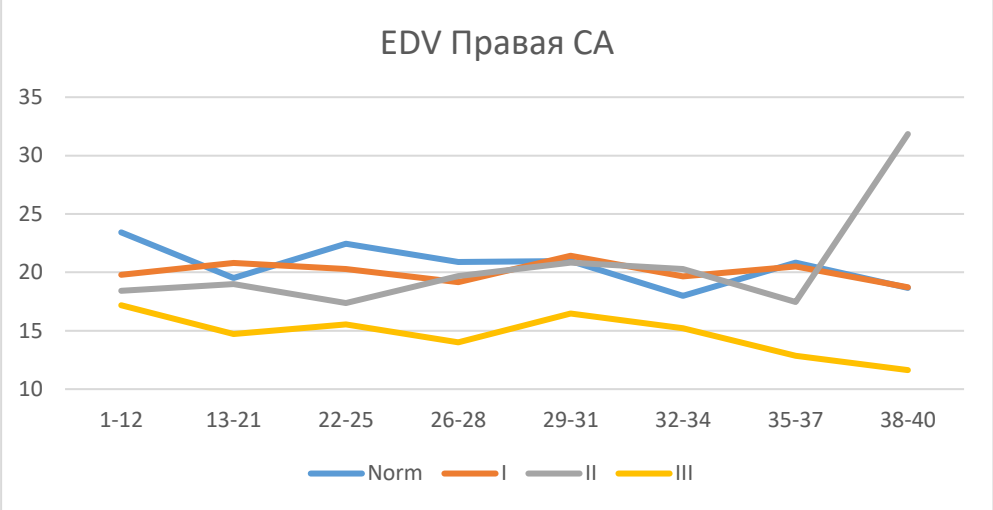


Рисунок 24. Динамика конечной диастолической скорости в правых сегментарных артериях в зависимости от срока беременности и стадии ХБП.

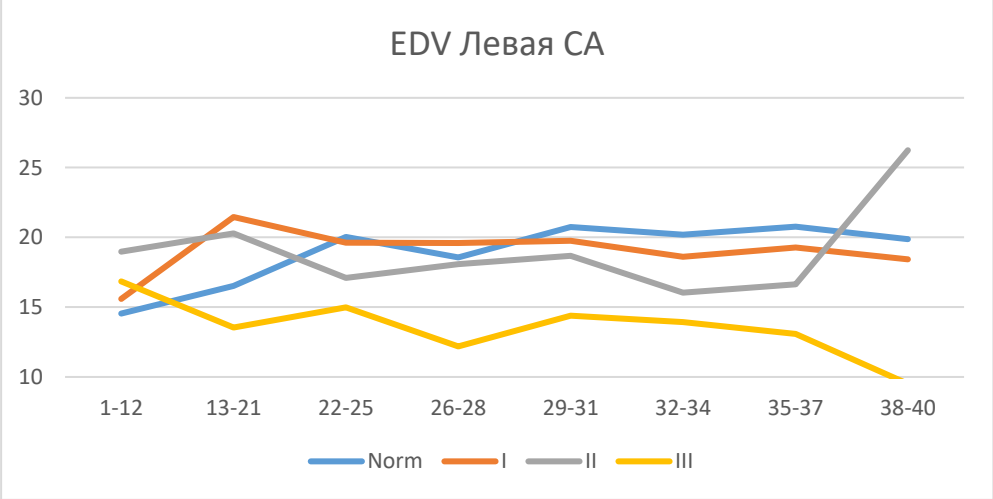


Рисунок 25. Динамика конечной диастолической скорости в левых сегментарных артериях в зависимости от срока беременности и стадии ХБП.

Сравнительная характеристика конечной диастоличсекой скорости правой и левой междолевых артерий при различных стадиях ХБП.

При ХБП 1 справа EDV достоверно выше в сроки до 12 недель, 22-25 недель, и справа достоверно ниже в 38-40 недель.

При ХБП 2 справа EDV достоверное выше в 22-25,35-37 недель, и достоверное ниже в 32-34 недель.

При ХБП 3 справа EDV значимо ниже в 32-34,35-37 недель.

При ХБП 4-5 значимых различий с нормативными значениями не выявлено.

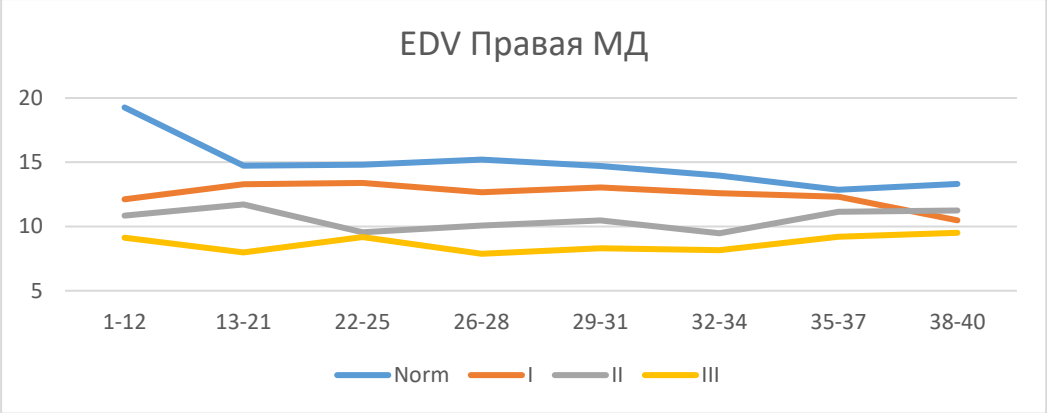


Рисунок 26. Динамика конечной диастолической скорости в правых междолевых артериях в зависимости от срока беременности и стадии ХБП.

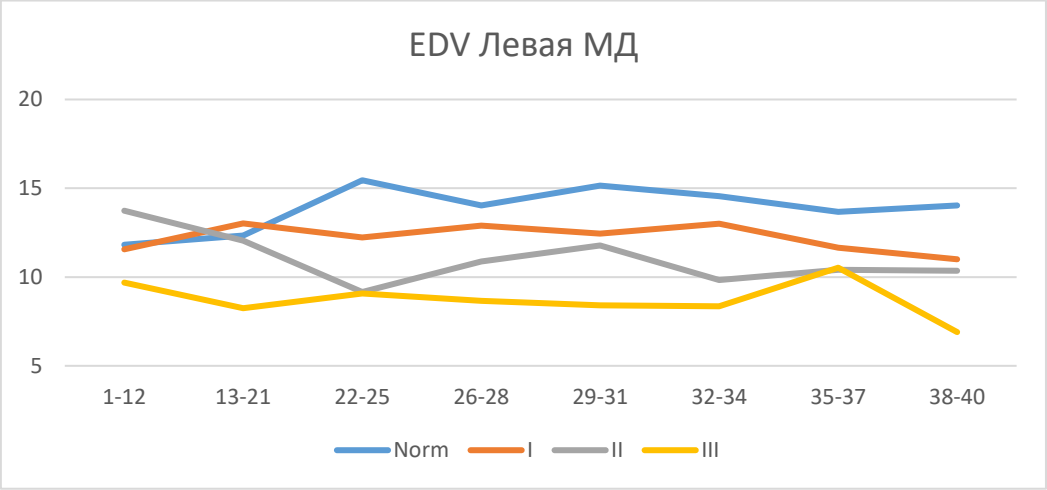


Рисунок 27. Динамика конечной диастолической скорости в левых междолевых артериях в зависимости от срока беременности и стадии ХБП.

4.8 Скрининг хронической болезни почек и хронической почечной недостаточности у беременных путем измерения пиковой систолической скорости междолевых артерий почек.

С помощью ROC-анализа были найдены характеристики доплерографии, которые обладают прогностической мощностью при разделении нормы и ХБП.

В процессе ROC-анализа было выявлено, что наибольшей прогностической ценностью обладает PSV в междолевых артериях. Были выведены показатели «cut-off» по триместрам беременности, с помощью которых можно с высокой долей вероятности дифференцировать норму и наличие ХБП у беременной (во 2 и 3 триместрах), а также предположить ХПН (то есть 3-ю стадию ХБП и ниже в 1, 2 и 3 триместрах).

<u>В I триместре</u>

ROC-анализ позволил отделить третью стадию по PSV правой междолевой артерии.

Таблица 16. ROC-анализ для параметров PSV в правых междолевых артериях в I триместре при разделении ХБП и нормы.

Переменные результата проверки	Область	Асимптотическая знч.[b]	Асимптотический 95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
PSV_ПрМВ	,789	,043	,585	,993

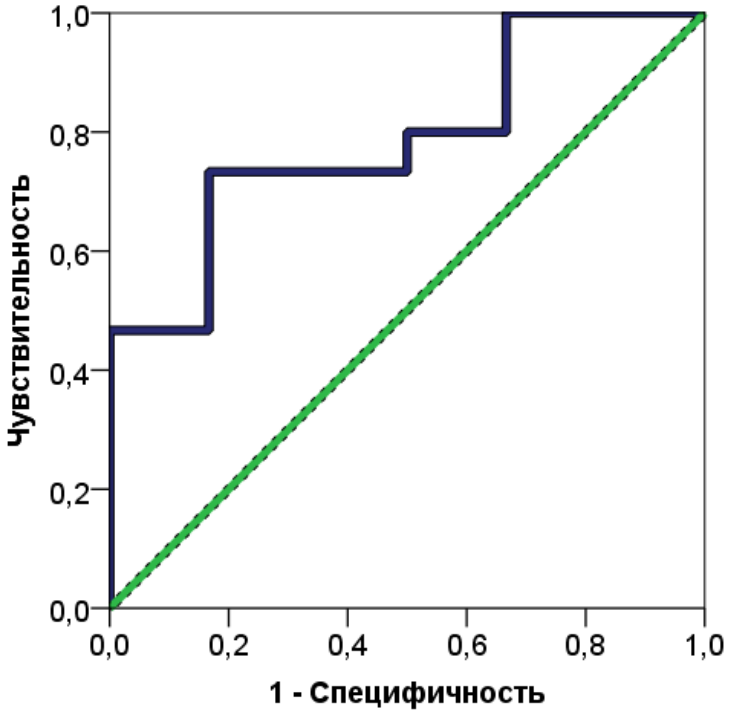


Рисунок 28. ROC-кривая PSV междолевых артерий почек в I триместре беременности при дифференцировании ХПН от 1 и 2 стадии ХБП.

Cut_off PSV правой междолевой артерии = 23.6 см/сек (чувствительность 73%, специфичность 83%, средняя точность 83%). Таким образом, если скорость PSV правой междолевой артерии выше 23.6 см/сек, с вероятностью 83% можно утверждать, что стадия ХБП меньше 3 стадии (то есть 1-2), если меньше 23.6 см/сек, с вероятностью 73% можно утверждать, что данный кровоток соответсвует 3 стадии.

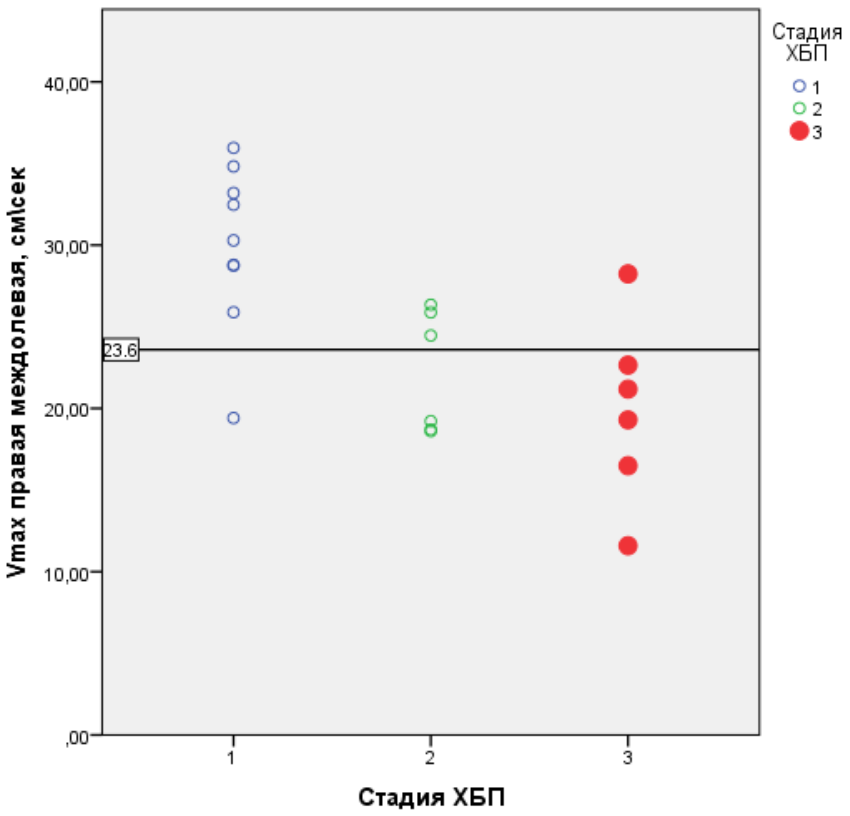


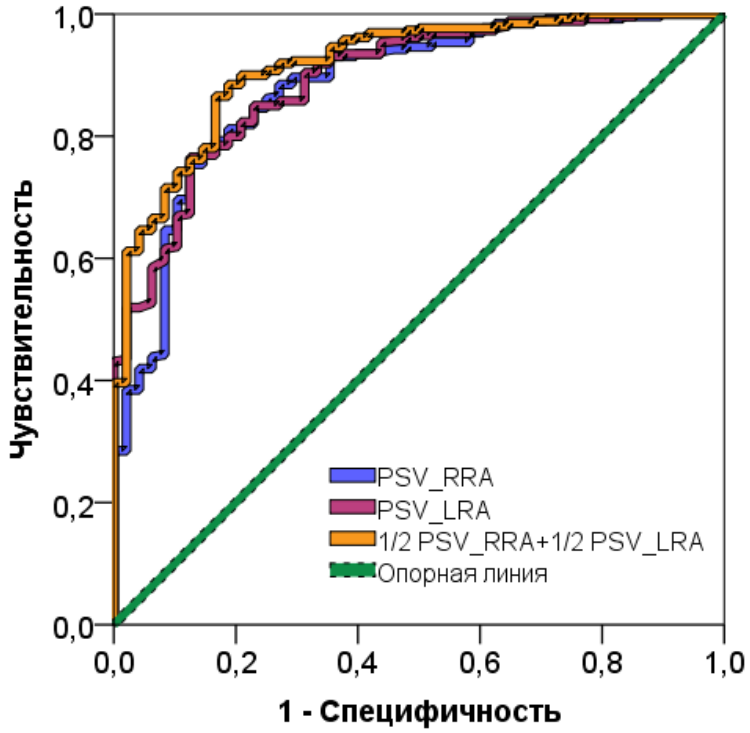
Рисунок 29. Зависимость PSV междолевых артерий почек от стадии ХБП в первом триместре.

Во II триместре

Дифференцирование нормы или наличия ХБП у беременной

С помощью дискриминантного анализа была найдена линейная функция 0.5*PSVrigth+0.5*PSVleft, которая позволяет со средней точность 84% классифицировать норму или наличие ХБП у беременной во втором триместре.

Далее с помощью ROC- анализа проведена оценка диагностической мощности параметров доплерографии для разделения нормы и ХБП во втором триместе, значимую диагностическую ценность показали PSV правой и левой междолевых артерий.



Где RRA- right renal artery (правая почечная артерия), LRA- left renal artery (левая почечная артерия).

Рисунок 30. ROC-кривые для параметров PSV в правой или левой междолевых артериях и их линейной комбинации при разделении ХБП и нормы во II триместре беременности.

Таблица 17. ROC-анализ для параметров PSV в правой или левой междолевых артериях и их линейной комбинации во II триместре при разделении ХБП и нормы.

	ППК и ДИ	Cut-off	чувствительность	специфичность
PSV Пр МВ	0.88 [0.83;0.93]	34.8	82%	82%
PSV Лв МВ	0.89 [0.85;0.94]	33.9	80%	81%
$0.5*PSV_{rigth}+0.5*PSV_{left}$	0,90 [0.87;0.94]	35.3	85%	86%

ППК – площадь под характеристической ROC кривой, ДИ – доверительный интервал для ППК.

Диагностическую ценность (определяется по ППК, чем ближе к 1, тем ценность выше) имеют переменные PSV правой междолевой артерии и PSV левой междолевой артерии, либо их линейная комбинация (имеет наибольшую из трех диагностическую ценность). Если значение PSV выше указанного cut-off – с вероятностью, указанной как специфичность, будет определятся норма. Если ниже cut-off – с вероятностью, указанной как чувствительность, будет определятся не норма (то есть наличие ХБП).

В таблице выше приведены характеристики ROC-анализа для параметров, обладающие диагностической ценностью, по максимальной ППК видно, что линейная комбинация параметров PSV правой и левой междолевых артерий обладает большей диагностической ценностью по сравнению с отдельно взятыми параметрами. На рисунке построены ROC- кривые параметров, обладающих разделительной способностью относительно нормы и ХБП.

Дифференцирование ХПН от 1 и 2 стадии ХБП.

С помощью дискриминантного анализа была найдена линейная функция 0.5*PSVrigth+0.5*PSVleft, которая позволила со средней точность 80% классифицировать третью стадию ХБП у беременных во втором триместре.

Далее с помощью ROC- анализа проведена оценка диагностической мощности параметров доплерографии для разделения пациентов по стадиям ХБП (выше или ниже 3 стадии) во втором триместре.

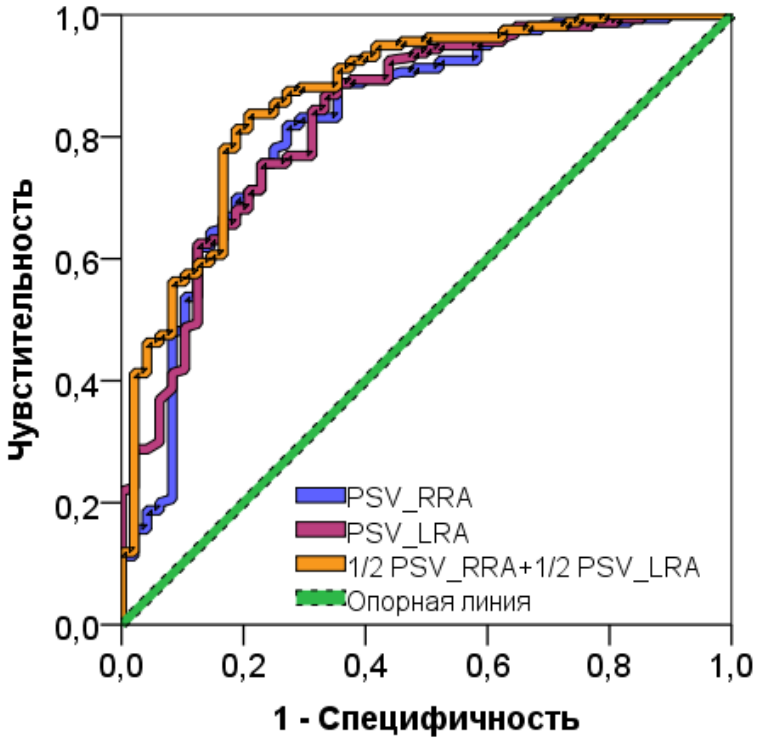


Рисунок 31. ROC-кривые для параметров PSV в междолевых артериях почек во II триместре беременности у пациенток с ХБП. Дифференцирование ХПН от 1 и 2 стадии ХБП.

Таблица 18. ROC-анализ для параметров PSV в междолевых артериях почек во II триместре беременности у пациенток с ХБП. Дифференцирование ХПН от ХБП 1 и 2 стадии.

	ППК и ДИ	Cut-off	чувствительность	специфичность
PSV Пр МВ	0.82 [0.75;0.90]	22.6	78%	75%
PSV Лв МВ	0.83 [0.77;0.90]	22.6	76%	75%
$0.5*PSV_{rigth}+0.5*PSV_{left}$	0.91 [0.87;0.96]	25,5	83%	84%

ППК – площадь под характеристической ROC кривой, ДИ – доверительный интервал для ППК.

Диагностическую ценность (определяется по ППК, чем ближе к 1, тем ценность выше) имеют переменные PSV правой междолевой артерии и PSV левой междолевой артерии, либо их линейная комбинация (имеет наибольшую из трех диагностическую ценность). Если значение PSV ниже указанного cut-off – с вероятностью, указанной как чувствительность, будет определятся 3 стадия. Если выше cut-off – с вероятностью, указанной как специфичность, будет определятся стадия меньше 3.

В таблице выше приведены характеристики ROC-анализа для параметров, обладающие диагностической ценностью, по максимальной ППК видно, что линейная комбинация параметров PSV правой и левой междолевых артерий обладает большей диагностической ценностью по сравнению с отдельно взятыми параметрами. На рисунке построены ROC- кривые параметров, обладающих разделительной способностью относительно нормы и ХБП.

В III триместре

Дифференцирование нормы или наличия ХБП у беременной

С помощью дискриминантного анализа была найдена линейная функция 0.5*PSVrigth+0.5*PSVleft, которая позволяет со средней точностью 81% классифицировать норму или наличие ХБП у беременной в третьем триместре.

Далее с помощью ROC- анализа проведена оценка диагностической мощности параметров допплерографии для разделения нормы и ХБП в третьем триместре.

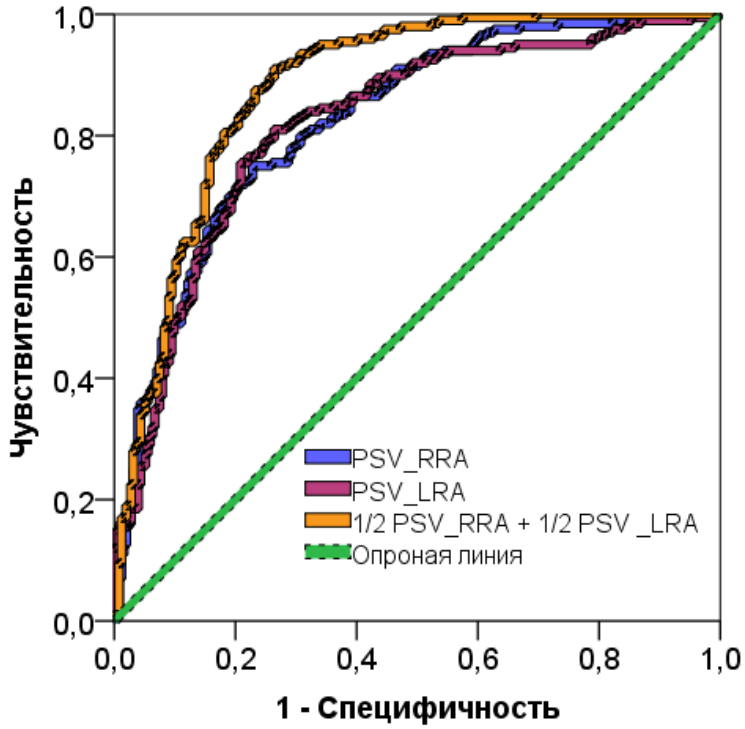


Рисунок 32. ROC-кривые для параметров PSV в правой или левой междолевых артериях и их линейной комбинации при разделении ХБП и нормы в III триместре беременности.

Таблица 19. ROC-анализ для параметров PSV в правой или левой междолевых артериях и их линейной комбинации в III триместре при разделении ХБП и нормы.

	ППК и ДИ	Cut-off	чувствительность	специфичность
PSV Пр МВ	0.83 [0.79;0.86]	31.5	75%	75%
PSV Лв МВ	0.82 [0.78;0.86]	32	77%	76%
$0.5*PSV_{rigth}+0.5*PSV_{left}$	0.92 [0.88;0.95]	32,5	81%	81%

Диагностическую ценность (определяется по ППК, чем ближе к 1, тем ценность выше) имеют переменные PSV правой междолевой артерии и PSV левой междолевой артерии, либо их линейная комбинация (имеет наибольшую из трех

диагностическую ценность). Если значение PSV выше указанного cut-off – с вероятностью, указанной как специфичность, будет определятся норма. Если ниже cut-off – с вероятностью, указанной как чувствительность, будет определятся не норма (то есть наличие ХБП).

Дифференцирование ХПН от 1 и 2 стадии ХБП.

С помощью дискриминантного анализа была найдена линейная функция 0.5*PSVrigth+0.5*PSVleft, которая позволяет со средней точность 84% классифицировать третью стадию ХБП у беременной в третьем триместре.

Далее с помощью ROC- анализа проведена оценка диагностической мощности параметров допплерографи для разделения пациентов по стадиям ХБП (выше или ниже 3 стадии) в третьем триместре.

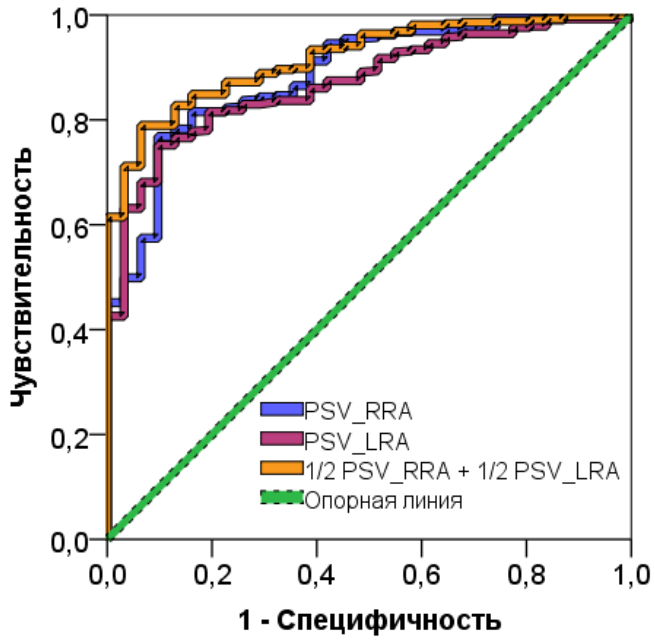


Рисунок 33. ROC-кривые для параметров PSV в междолевых артериях почек в III триместре беременности у пациенток с ХБП. Дифференцирование ХПН от 1 и 2 стадии ХБП.

Таблица 20. ROC-анализ для параметров PSV в междолевых артериях почек в III триместре беременности у пациенток с ХБП. Дифференцирование ХПН от ХБП 1 и 2 стадии.

	ППК и ДИ	Cut-off	чувствительность	специфичность
PSV Пр МВ	0.89 [0.83;0.94]	24	82%	84%
PSV Лв МВ	0.87 [0.82;0.92]	23	82%	80%
$0.5*PSV_{rigth}+0.5*PSV_{left}$	0.88 [0.85;0.91]	24	84%	84%

Диагностическую ценность (определяется по ППК, чем ближе к 1, тем ценность выше) имеют переменные PSV Пр МВ и PSV Лв МВ, либо их линейная комбинация (имеет наибольшую из трех диагностическую ценность). Если значение PSV ниже указанного cut-off – с вероятностью, указанной как чувствительность, будет определятся 3 стадия и более. Если выше cut-off – с вероятностью, указанной как специфичность, будет определятся стадия меньше 3-ей.

4.9 Дифференциальная диагностика преэкламсии и декомпенсации хронической болезни почек (математическая модель с использованием гемодинамических почечных показателей).

По мере прогрессирования дисфункции почек и стадии ХБП значимой проблемой для беременных является более высокая частота присоединения ПЭ [29,35,152]. По данным литературы при усугублении стадии ХБП у беременных отмечается повышение частоты присоединения ПЭ. Была доказана прямая корреляционная зависимость частоты развития преэкламсии от показателей азотемии при беременности. Например, при показателе креатинина до беременности менее 125 мкмоль/л, ПЭ развивалась в 20% наблюдений, при 125-180 мкмоль/л - в 40%, более 180 мкмоль/л - в 60%, а у пациенток с применением ГД-в 75% [152].

В данном исследовании также отмечалось увеличение частоты ПЭ с усугублением стадии ХБП. Частота ПЭ при ХБП 1 составила 27% (у каждой

четвертой беременной), при ХБП 2-35% (у каждой третьей), при ХБП 3-53% (у каждой 2-й). При ХБП 4 ПЭ развилась у 42 % беременных, при ХБП 5 - ПЭ не зафиксирована. В группе контроля в 1 случае развилась ПЭ (2%). Меньшая частота ПЭ при ХЬП 4 и 5 стадии, видимо, связана с малой численностью обеих групп. Однако, даже при малой численности обеих групп отмечено меньшая частота ПЭ при ХБП 5 (в данном исследовании ПЭ при 5 стадии ХБП не зафиксирована), что связано с лучшими исходами при применении ЗПТ.

Частота тяжелой ПЭ также возрастала с увеличением стадии ХБП: При ХБП 1-3%, при ХБП 3- 15%, при ХБП 4 -43%.

Таблица 21. Частота преэклампсии при различных стадиях ХБП.

Стадия ХБП	ПЭ умеренная	% умеренной ПЭ по стадиям ХБП	ПЭ тяжелая	% тяжелой ПЭ по стадиям ХБП	ПЭ всего	% всего по стадиям ХБП
Группа контроля	1	2%	-	-	1	2%
ХБП1	34	24%	5	3%	39	27%
ХБП2	12	35%	0	-	12	35%
ХБП3	17	37%	7	16%	24	53%
ХБП3А	12	36%	4	12%	16	48%
ХБП3В	5	42%	3	25%	8	66%
ХБП4	0	-	2	43%	2	42%
ХБП5	0	-	0	-	1	-
Итого	63 (81%)		15		78	

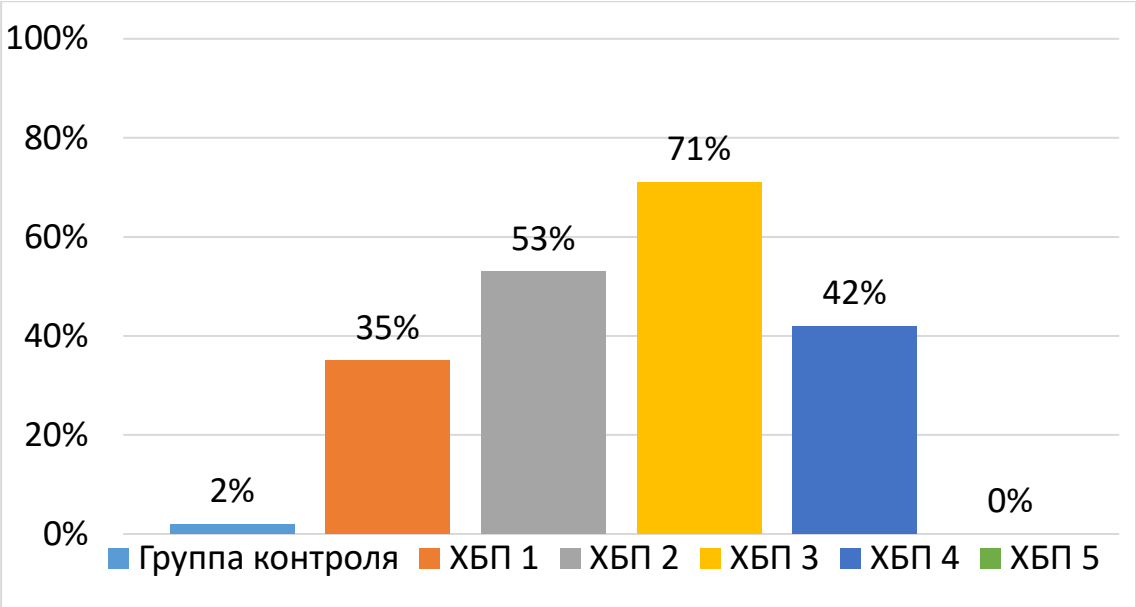


Рисунок 34. Частота преэкламсии при различных стадиях ХБП.

Учитывая, что в настоящее время не существует однозначного критерия прогноза ПЭ, мы решили проанализировать допплерометрические показатели у пациенток с различными стадиями ХБП и ПЭ с целью поиска возможных новых критериев.

При диссертационном исследовании осуществлялся расчет риска развития ПЭ у пациенток с ХБП 1-5 стадий по триместрам, используя метод логистической регрессии**.** Учитывая, что некоторые из гестационных групп по стадиям ХБП включали небольшое количество случаев с ПЭ, было принято решение укрупнить, объединить группы по триместрам с целью расчета риска развития ПЭ. В исследовании группа пациенток с ХБП и ПЭ сравнивалась с группой контроля, условно названной «чистой» группой, в которую вошли беременные с ХБП и отсутствием ПЭ. При 1 стадии ХБП для большей чистоты группы мы также исключили из группы контроля пациенток с ХАГ. При ХБП 2-5 стадий такая возможность отсутствовала в связи с тем, что у большинства пациенток при усугублении стадии присутствовала ХАГ, а также эти группы были меньшими по численности по сравнению с ХБП1.

При построении модели прогноза ПЭ переменная «стадия» не оказалась прогностически значимой.

В ходе расчетов было выявлено, что при наличии исходной АГ (ХАГ) риск ПЭ значимо возрастает в 3,3 (среднее) раза (ДИ (2.3; 4.8), p=0.000). При наличии АГ, возникшей во время беременности, риск ПЭ также значимо возрастает в 3.3 раза (ДИ (1.9; 5.8), p=0.000).

В данном исследовании отмечалось следующее соотношение АГ при ХБП разных стадий, учитывались ХАГ и АГ, возникшая во время беременности de novo. **Таблица 22**. Частота артериальной гипертензии при хронической болезни почек разных стадий.

	Без АГ	ХАГ исходная)/%	АГ, возникшая во время беременности /%
Группа контроля	49(98%)	-	1(2%)
ХБП1	105 (73%)	27 (19%)	11 (8%)
ХБП2	18 (53%)	15 (44%)	1 (3%)
ХБП3	13 (29%)	28(62%)	4 (9%)
ХБП3А	10 (30%)	20(61%)	3 (9%)
ХБП3В	3 (25%)	8(67%)	1 (8%)
ХБП4	2 (29%)	5 (71%)	-
ХБП5	3 (75%)	1 (25%)	-

Как мы видим из таблицы, с увеличением стадии ХБП количество пациенток с ХАГ увеличивалось. При ХБП 1-19%, при ХБП 2-44%, при ХБП 3-62%., при ХБП 4-71%.

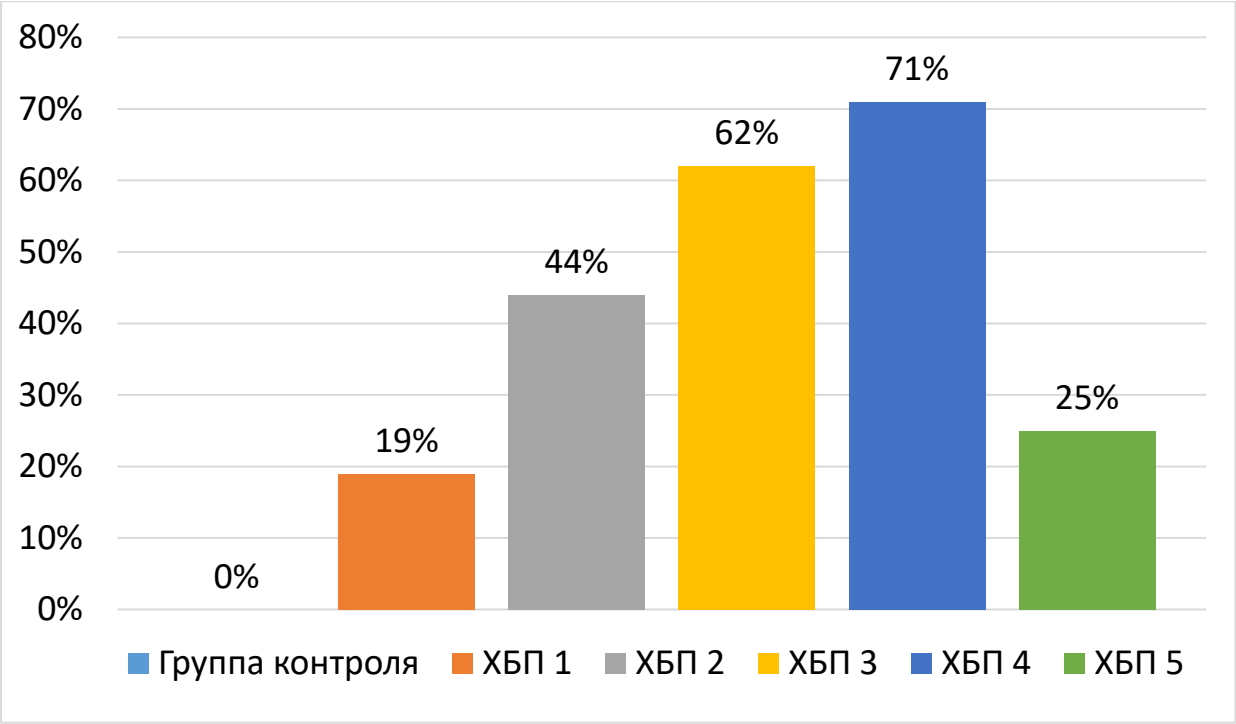


Рисунок 35. Частота хронической артериальной гипертензии при различных стадиях хронической болезни почек.

Если рассматривать количество пациенток, у которых АГ возникла во время беременности, то при ХБП 1 –это 8%, при ХБП 3-9%. Разница практически отсутствует. Также таблица 22 демонстрирует, что количество пациенток без АГ при ХБП 5 меньше, чем при ХБП 4 (75% против 29% соответственно), что опять же свидетельствует о лучших исходах при применении ЗПТ.

В результате математических расчетов было выявлено, что использовать один гемодинамический критерий в качестве однозначного предиктора было неинформативно.

Результаты расчета риска развития ПЭ у пациенток с ХБП 1-5 стадий по триместрам следующие:

В I триместре не удалось получить эффективную модель прогноза ПЭ из-за небольшого количества наблюдений (всего 36), такой выборки оказалось недостаточно.

Во II триместре (n=213, ПЭ = 71, без ПЭ = 142) **для всех стадий ХБП** получена эффективная модель прогноза ПЭ, в которую вошли следующие

характеристики логистической регрессии: наличие или отсутствие АГ до беременности(ХАГ), наличие или отсутствие АГ, возникшей во время беременности, EDV правой общей почечной артерии, IR правой общей почечной артерии, наличие или отсутствие нарушения маточного кровотока, наличие или отсутствие нарушения кровотока одновременно в артерии пуповины плода и в маточных артериях. Такая модель прогноза со средней точностью 71% (чувствительность 75%, специфичность 70%) способна дать оценку вероятности наличия ПЭ у пациентки во втором триместре **вне зависимости от стадии ХБП.**

Уравнение для оценки вероятности имеет вид: $P = 1/(1+e^{-Ф})$, где Ф=2.60*АГ_исх+2.06*АГ_берем+0.09*EDV_ПрОПА+3.31* RI_ПрПА +2.11*Нарушение_маточного_кровотока - 6.79.

В ходе математических расчетов было выявлено, что при наличии нарушения маточного кровотока риск ПЭ значимо возрастает в 8 раз (ДИ (1.2; 18.1), p=0.004).

При сравнительном анализе группы пациенток с ХБП и ПЭ и группы пациенток без ПЭ, выявлены следующие закономерности: именно при ХБП1 стадии в группе с ПЭ в 3-м триместре беременности отмечалось снижение IR в почечных, сегментарных, междолевых артериях с обеих сторон. Видимо, это связано с большей чистотой исследования в группе пациенток с ХБП 1 стадии, так как из нее были исключены беременные с ХАГ. В связи с этим, вероятно, имеется возможность в этой группе проследить тенденции измененения гемодинамики, формирующиеся при ПЭ. Видимо, по этой причине оказалось информативным построить модель прогноза ПЭ отдельно для ХБП 1.

Во II триместре для пациенток только первой стадии (n= 124, ПЭ=47, без ПЭ =77) была получена эффективная модель прогноза ПЭ, в которую вошли следующие характеристики: наличие или отсутствие АГ до беременности(ХАГ), наличие или отсутствие АГ, возникшей во время беременности и EDV правой почечной артерии. Такая модель со средней точность 75% (чувствительность 71%,

специфичность 77%) способна дать оценку вероятности наличия ПЭ у пациентки с первой стадией ХБП во втором триместре.

Уравнение для оценки вероятности имеет вид: $P = 1/(1+e^{-Ф})$, где Ф=2.44*АГ_исх+2.19*АГ_берем+0.06*EDV_ПрПА-3.23 – линейная комбинация отобранных в модель характеристик. P=1/(1+e-Ф) – вероятность наличия ПЭ.

Порог отсечения ≈ 0,4 во всех моделях. То есть значение $P \geq 0{,}4$ расценивалось как риск наличия ПЭ.

В III триместре для всех стадий ХБП (n=224, ПЭ = 75, без ПЭ = 149) получена эффективная модель прогноза ПЭ, в которую вошли следующие характеристики: наличие или отсутствие АГ до беременности, наличии или отсутствие АГ во время беременности, S/D правой почечной артерии, EDV левой почечной артерии. Такая модель прогноза со средней точностью 71% (чувствительность 70%, специфичность 71%) способна дать оценку вероятности наличия ПЭ у пациентки в третьем триместре вне зависимости от стадии ХБП. Уравнение для оценки вероятности имеет вид: $P = 1/(1+e^{-Ф})$, где Ф=0.94*АГ_исх+2.33*АГ_берем-0.66*SD_ПрПА+0.05* EDV_ЛвОПА-0.5.

В III триместре для пациенток только первой стадии (n=131, ПЭ = 52, без ПЭ=79) была получена эффективная модель прогноза ПЭ, в которую вошли следующие характеристики: Наличие или отсутствие АГ до беременности(ХАГ), наличии или отсутствие АГ, возникшей во время беременности, RI правой общей почечной артерии и EDV левой общей почечной артерии. Такая модель со средней точность 71% (чувствительность 73%, специфичность 70%) способна дать оценку вероятности наличия ПЭ у пациентки с первой стадией ХБП в третьем триместре. Уравнение для оценки вероятности имеет вид: $P = 1/(1+e^{-Ф})$, где Ф=1.26*АГ_исх+1.92*АГ_берем -7.88 * RI_ПрПА+0.07*EDV_ЛвПА+1.92

Однако, применение вышеизложенных уравнений трудоемко и времязатратно. Поэтому для удобства был разработан калькулятор, позволяющий дифференцировать ПЭ и декомпенсацию ХБП.

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таким образом, исходя из данных исследования, **при ХБП 1** характер изменений скоростей почечного кровотока справа и слева претерпевает изменения, **схожие** с таковыми **при неосложненной беременности**: в графическом отображении динамики PSV в почечных артериях за гестационный период определяются пики в 1 триместре беременности и в сроках 29-31 неделя. Это, вероятно, связано с тем, что увеличение почечного кровотока в ранние сроки беременности достигает 30-50% по сравнению с показателями у небеременных [33, 46]. А объем циркулирующей жидкости (за счет плазмы крови, увеличения сердечного выброса) достигает максимального прироста к 32-й неделе беременности. Затем следует недостоверное снижение. Единственное отличие кривой ХБП1 от нормы-это достоверное повышение скоростных показателей перед родами, в 38-40 недель.

Также, как и при неосложненной беременности, PSV в правой общей почечной артерии достоверно выше, чем в левой в сроки с 22 и вплоть до 40 недели беременности.

Общеизвестно, что правая почка в процессе беременности испытывает бОльшую нагрузку, чем левая, в том числе вследствие механического фактора (тенденция беременной матки ротироваться вправо, сдавление мочеточников на уровне тазового кольца) [43]. К примеру, в правой почке чаще возникает расширение чашечно-лоханочной системы, иногда значительное. Также правая почка чаще подвержена воспалительным процессам (так, правосторонний пиелонефрит у беременных встречается в 2-4 раза чаще, чем левосторонний [44]. Возможно, данные процессы связаны с бОльшей гемодинамической нагрузкой правой почки по сравнению с левой (в исследовании отмечено значимое превышение значений скоростных показателей с 22 по 40 неделю беременности в правых почечных артериях по сравнению с левыми в норме и при ХБП 1 стадии. Аналогично в сегментарных артериях при сравнении показателей справа и слева при ХБП 1 отмечается значимое превышение PSV справа в 13-21,22-25, 35-37

недель. В междолевых артериях справа –значимое превышение PSV при ХБП 1 в 13-21, 22-25 нед.

Что касается сопоставления почечной гемодинамики при ХБП 1 с нормой- то кровоток при начальной почечной дисфункции претерпевает изменения, которые, по-видимому, можно объяснить компенсаторной гиперперфузией, и судя по гемодинамическим параметрам наиболее выражен этот процесс в правой почке. При ХБП1 отмечается превышение скоростных показателей в почечных артериях по сравнению с нормой во все сроки гестации, значимое в 22-25 и в 38-40 недель.

Общеизвестно, что острота проблемы ХБП усугубляется нередким наличием длительного латентного периода дисфункции почек [42,122], который может длиться десятилетиями, постепенно усугубляясь и приводя к ХПН и далее к терминальной ХПН [83]. Поэтому так важно выявить начальный период дисфункции почек. Среди механизмов прогрессирования ХБП наряду с иммунологичскими отмечают и гемодинамические [45].

Увеличение СКФ, отмечаемое при начальных процессах почечной дисфункции, в основном обусловлено нарастанием внутрипочечной гиперперфузии и гидростатического давления в клубочке [70,75,108,124,129].

При АГ 1 степени также уже начинается формирование поражения почек. Исследование HARVEST, включающее 502 больных артериальной гипертензией I степени, продемонстрировало, что пациенты с гиперфильтрацией характеризуются высоким риском развития микроальбуминурии [120,121]. Длительно существующая гиперфильтрация приводит к структурным изменениям клубочков и сосудов почек с последующим гиалинозом и склерозом [66,124,133].

Как видно из данного исследования, начальные гемодинамически значимые признаки почечной дисфункции могут быть выявлены при ультразвуковом исследовании почек. Так, в данной работе при ХБП 1 справа отмечается превышение скоростных показателей в почечных артериях по сравнению с нормой во все сроки гестации, значимое в 22-25 и в 38-40 недель.

Существуют такие способы выявления гиперфильтрации, как, например, функциональные нагрузочные пробы. С целью установления предельной величины

СКФ используют нагрузочные тесты с применением продуктов и препаратов, повышающих СКФ. К ним относятся мясной белок, аминокислоты, допамин в малых дозах и др. В исследовании Хакимовой Д.М. было выявлено, что чем выше был исходный уровень СКФ, тем значительнее было снижение функционального почечного резерва (ФПР). Истощение ФПР было отмечалось у больных с артериальной гипертензией (АГ) и сахарным диабетом (СД) 2-го типа без клинико-лабораторных признаков нефропатии [40,41]. Напечатаны работы, свидетельствующие об увеличении и даже восстановлении ФПР при некоторых видах поражения почек после проведения нефропротективной терапии [25]. Исходя из вышеперечисленного, выявление гиперфильтрации имеет важное значение, поскольку гиперфильтрация является ранним признаком почечной дисфункции [39]. Соответственно, своевременное назначение нефропротективной терапии при гиперфильтрации является важной задачей врачей.

По данным литературы при гиперфильтрации выявляется повышение резистивных индексов, что по мнению авторов является компенсаторной миогенной реакцией сосудов с целью уменьшения /ликвидации внутриклубочковой гипертензии [39]. Такие результаты отмечены в работах с группами пациентов с ХБП вне беременности [19] или, например, у беременных с ПЭ без хронической болезни почек [1].

В данном исследовании (а именно при сочетании беременности и ХБП) отмечена другая тенденция в сосудах паренхимы почки (междолевых сосудах), а именно, уменьшение резистивных индексов. Так, выявлено уменьшение IR в междолевых сосудах, уже начиная с 1 стадии ХБП. Вероятно, это свидетельствует об интенсификации «малого» круга почечного кровообращения (шунтов Труета). В норме по шунтам Труета протекает около 10-15 % почечного кровотока. Вероятно, у беременных при ХБП кровообращение по юкстамедуллярному пути происходит более интенсивно. Причем, при ХБП 1-3 эти процессы отмечаются, начиная с 22 недель гестации. При ХБП 1-2 достоверное снижение выявлено на всем протяжении беременности, за исключением единичных гестационных

промежутков. А при ХБП 3 IR значимо снижено до 32-34 недель, что, видимо, связано со средним гестационном сроком родов 34±4 недели.

При 4 и 5 стадиях ХБП отмечается уже повышение IR междолевых артерий, достигая при 5 стадии в некоторые гестационные периоды максимальных значений, равных «1». Это вероятно, связано, со срывом механизмов юкстамедуллярного шунтирования и выраженными патоморфологическими изменениями почечных сосудов, максимально проявляющимися при 5 стадии ХБП. Значения IR «1» означают выраженную жесткость в сосудах, обусловленную выраженными структурными изменениями сосудистой стенки.

При ХБП 3 стадии отмечено значимое снижение PSV с 22 по 34 неделю с обеих сторон (что, видимо, связано со средним гестационном сроком родов 34±4 недели при ХБП 3).

Далее, анализируя данные исследования, следует отметить, что при усугублении ХБП, достоверной разницы между PSV правых и левых почечных артерий не отмечено. При ХБП 2-5 с обеих сторон не отмечалось закономерностей изменения кровотока, подобных колебаниям PSV при неосложненной беременности и при ХБП 1.

В сегментарных артериях **справа** при **ХБП 1 и 2** отмечаются участки как повышенных, так и пониженных показателей по сравнению с нормативными значениями. Возможно, это также связано с явлениями гиперперфузии, но уже и намечающейся тенденцией к снижению скоростных показателей в связи с уменьшением калибра сосудов. В **левых** же сегментарных артериях, начиная с ХБП 1, отмечено только снижение скоростных показателей, значимое в 29-31,35-37 нед. при ХБП 1 стадии и в 22-25, 29-31, 35-37 недель при ХБП 2 стадии. При ХБП 3 стадии справа значимое снижение PSV отмечено в 22-25,35-37 нед. Слева при ХБП 3 все скоростные показатели значимо снижены с обеих сторон.

В междолевых артериях отмечается снижение PSV справа и слева уже с 1 стадии ХБП. Причем, при ХБП 1-2 снижение васкуляризации отмечается начиная с 22 нед. гестации, а при ХБП 3 подобный процесс наблюдается уже с более ранних сроков, с 13 нед. с обеих сторон. В ходе исследования выявлено, что снижение

кровотока в паренхиме почек (в междолевых артериях) при ХБП 1 происходит на 26% с обеих сторон, при ХБП 2 на 27% справа и на 37 % слева, при ХБП 3-на 46% справа и на 51% слева

Таким образом, уже при начальных стадиях почечного неблагополучия в первую очередь выявляются изменения гемодинамики в артериях паренхимы, в связи с чем наиболее информативно исследовать междолевые артерии с обеих сторон. В дальнейшем, по мере нарастания степени тяжести процесса, происходит ухудшение почечной гемодинамики с последующим вовлечением магистральных сосудов (почечных артерий), начиная с 3 стадии ХБП.

Итак, на момент сбора материала таблица, в которую вносились с целью научного исследования допплерометрические параметры в процессе каждого исследования, имела следующий вид:

Таблица 23. Допплерометрическая оценка почечного артериального русла.

Тип сосуда		**PSV см/с**	**EDV см/с**	**PI**	**RI**	**S/D**
Почечные артерии	Прав.	84,12	35,05	0,99	0,58	2,40
	Лев.	75,92	34,08	1,03	0,55	2,23
Сегментарные артерии	Прав.	67,94	29,12	0,92	0,57	2,33
	Лев.	41,66	19,05	0,94	0,54	2,19
Междолевые артерии	Прав.	28,04	12,40	0,93	0,56	2,26
	Лев.	20,60	9,71	0,82	0,53	2,12
Междолько-вые артерии	Прав.	10,25	6,79	0,45	0,34	1,51
	Лев.	8,63	4,96	0,63	0,43	1,74

Однако, вследствие «нестабильности» и разнонаправленности, отсутствия закономерностей изменений скоростных показателей в сегментарных артериях (отмечено то повышение, то снижение PSV при ХБП 1 и 2 в различные гестационные промежутки, причем слева выявлено преимущественно снижение кровотока, начиная с 1 стадии), мы не рекомендумендуем применять оценку допплерометрических показателей в сегментарных артериях у беременных при ХБП.

Также по результатам нашего исследования в междольковых артериях при оценке таких допплерометрических параметров, как PSV, EDV, IP, IR, S/D регистрируется минимум значимых различий при разных стадиях ХБП, в связи с чем можно сделать вывод об отсутствии необходимости допплерометрии междольковых сосудов путем стандартной допплерометрии на данном этапе.

Таким образом, с целью определения почечной дисфункции (скрининга ХБП и ХПН у беременных), дифференциальной диагностики ПЭ и декомпенсации ХБП, мы предлагаем следующий вид допплерометрического протокола исследования почечной гемодинамики у беременных с ХБП: допплерометрия почечных и междолевых артерий с обеих сторон с оценкой таких параметров, как PSV, EDV, IP, IR, S/D

К тому же, измерение указанных параметров уменьшит время, затраченное на исследование, что положительно как для пациентки, так и для врача, а также позволит уменьшить громоздкость допплерометрического протокола.

Таблица 24. Допплерометрическая оценка почечного артериального русла.

Тип сосуда		**PSV см/с**	**EDV см/с**	**PI**	**RI**	**S/D**
Почечные артерии	Прав.	98,12	34,59	1,27	0,65	2,84
	Лев.	90	33,53	1,16	0,63	2,68
Междолевые артерии	Прав.	36	14,12	1,01	0,61	2,55
	Лев.	31,18	11,76	0,96	0,62	2,65

Исходя из полученных результатов можно подвести следующие итоги: при любой стадии ХБП отмечается снижение PSV с уменьшением калибра сосудов (от почечных до междольковых артерий). Левая почка подвергается меньшей гемодинамической нагрузке по сравнению с правой, и процессы гиперперфузии при начальной почечной дисфункции в левой почке менее выражены, чем справа (в отличие от контралатеральной артерии, слева при ХБП все показатели PSV почечных артерий снижены, достоверно в 35-37 недель). В сегментарных артериях слева гораздо в большем количестве гестационных промежутков отмечается

снижение скоростных показателей, чем справа. А в междолевых артериях PSV снижены и справа, и слева.

На данном этапе мы можем говорить о прогностической ценности допплерометрии почечных сосудов при ХБП 1-3 стадий.

При ХБП 4, учитывая малую численность группы, высокую частоту госпитализаций этих пациенток и, как следствие, отсутствие возможности отследить гемодинамические изменения на протяжении всего срока беременности и связанной с этой технической невозможностью графического отображения динамики допплерометрических показателей, на данном этапе изучить детально закономерности изменений показателей допплера почек при ХБП 4 не представляется возможным.

При ХБП 5 стадии почки практически не способны эффективно работать. Все беременные этой группы нуждаются в ЗПТ в виде ГД, перитонеального диализа или трансплантации почек. При ЗПТ оценивать функцию почек по гемодинамическим показателям не совсем корректно. Индексы резистентности в почечных артериях при ХБП 5 достигают максимального значения, равного «1», что говорит о выраженных морфологических изменениях и высокой жесткости сосудистой стенки. Но все же, в данном исследовании приводятся допплерометрические показатели с целью научного интереса.

Также можно предположить, что начальный срок беременности, несмотря на начинающееся нарастания ОЦК во время гестации, является относительно «безопасным» у беременных ХБП 1-2 стадий. Так, при ХБП 1-2 и слева, и справа нет значимых отличий PSV почечных артерий от нормы. Уменьшение PSV почечных артерий с обеих сторон отмечается, начиная с ХБП 3 стадии с 22 недели и по 34 неделю включительно. При сравнении правых и левых почечных артерий, как мы отмечали, PSV справа значимо превышает PSV слева при ХБП 1, однако, также, только начиная с 22 недель беременности. Что касается скоростных показателей в паренхиме (междолевых артерий), то выявлено уменьшение PSV при ХБП 1 и 2 стадий, начиная с 22 недели с обеих сторон, а при ХБП 3 – с 13 недели с обеих сторон. Следует отметить, что индуцированные и спонтанные выкидыши по

медицинским показаниям были причиной прерывания беременности в сроке до 22 недель только у 10 из 233 (4%) родов у беременных с ХБП.

Таким образом, относительно «спокойным» периодом в гемодинамическом, и, следовательно, в фунциональном плане, при ХБП 1-3 стадии можно считать первый триместр, учитывая, что при ХБП 3 стадии, а по показаниям и при ХБП 1 и 2 стадии пациенткам с заранее известным диагнозом как правило, назначается терапия препаратами, влияющими на реологические свойства крови.

ВЫВОДЫ

1. При хронической болезни почек у беременных отмечается снижение кровотока в паренхиме почек: при ХБП 1 − на 26% с обеих сторон, при ХБП 2 − на 27% справа и 37 % слева, при ХБП 3 − на 46% справа и 51% слева, что согласуется с возрастанием по мере усугубления стадии ХБП частоты гестационных и перинатальных осложнений. При ХБП 3 стадии риск развития ПЭ в 3,5 (ДИ [1,8; 7]) раза выше, частота хронической артериальной гипертензии в 6 (ДИ [3;12]) раз выше, частота преждевременных родов в 13,3 (ДИ [6;27]) раза выше, оперативного родоразрешения в 6,4 (ДИ [3;12]) раза выше по сравнению с 1 и 2 стадиями. При ХБП 3 необходимость лечения и выхаживания в отделениях патологии новорожденных и недоношенных детей второго этапа выхаживания в 7,7 (ДИ [3,7; 16]) раз выше по сравнению с пациентками с 1 и 2 стадиями заболевания. При терминальной 5 стадии ХБП исходы лучше, чем при ХБП 4 стадии, что связано с применением при ХБП 5 стадии различных методов заместительной почечной терапии.

2. При начальных формах патологического процесса в почках гемодинамические изменения выявляются в первую очередь в артериях паренхимы (а именно, в междолевых артериях) уже начиная с 1 стадии ХБП. В дальнейшем по мере нарастания степени тяжести процесса происходит ухудшение почечной гемодинамики с вовлечением магистральных сосудов (почечных артерий), начиная с 3 стадии ХБП.

3. С целью диагностики начальных стадий хронической болезни почек наиболее информативным является изучение кровотока в почечной паренхиме, а именно, измерение PSV на уровне междолевых артерий. Измерение данного допплерометрического параметра позволяет проводить скрининг ХБП во II триместре со средней точностью 84 %, в III триместре − 81%, а также скрининг ХПН со средней точностью в I триместре 83%, во II триместре − 80 %; в III триместре − 84 %.

4. Разработанная математическая модель присоединения ПЭ у беременных с ХБП во II и III триместрах беременности с использованием следующих параметров:

(ХАГ, АГ, возникшей во время беременности, EDV правой и левой почечной артерии, IR и S/D правой почечной артерии, наличие/отсутствие нарушений кровотока в маточных артериях − IP оценивается по нормативным таблицам FMF) может служить дополнительным способом дифференциальной диагностики между ПЭ и обострением заболеваний почек. Разработанный калькулятор является удобным инструментом для данной диагностики.

Сайт с размещенным калькулятором: calculator.moniiag.ru

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью определения почечной дисфункции (скрининга ХБП и ХПН у беременных), дифференциальной диагностики ПЭ и декомпенсации ХБП рекомендовано применение допплерометрического протокола с измерением таких допплерометрических параметров, как PSV, EDV, IP, IR и S/D в почечных и междолевых артериях с обеих сторон.

Таблица 25. Допплерометрический протокол с целью оценки гемодинамики в почечном артериальном русле:

Тип сосуда		**PSV,см /с**	**EDV,см/с**	**IP**	**IR**	**S/D**
Почечные артерии	Прав.					
	Лев.					
Междолевые Артерии	Прав.					
	Лев.					

2. На основании результатов данного исследования предложены таблицы параметров допплерометрического исследования почечного кровотока у беременных с ХБП 1-5 стадий, которые возможно использовать в качестве «нормативных» критериев для оценки артериального почечного русла у беременных с ХБП. Таблицы представлены в тексте диссертации.

3. Для скрининга ХБП во II и III триместрах беременности целесообразно использование показателя пиковой систолической скорости кровотока в междолевых артериях почек. Снижение PSV менее 34,8 см/с справа и 33,9 см/с слева во II триместре и снижение PSV менее 31,5 см/с справа и 32 см/с слева в III триместре обеспечивает точность диагностики во II триместре 84 %, в III триместре -81%.

Таблица 26. Параметры PSV в междолевых артериях почек во II и III триместрах беременности при разделении ХБП и нормы.

Цель скрининга	Междолевые артерии	Первый триместр			Второй триместр			Третий триместр		
		PSV, см/с	Se*	Sp*	PSV,см/с	Se	Sp	PSV,см/с	Se	Sp
Диагностика ХБП	Правая	-			34.8	82%	82%	31.5	75%	75%
	Левая				33.9	80%	81%	32	77%	76%
Диагностика ХБП, линейная комбинация	$0{,}5 \cdot \mathrm{PSV}_{\mathrm{right}} + 0{,}5 \cdot \mathrm{PSV}_{\mathrm{left}}$	-			35.3	85%	86%	32.5	81%	81%

4. Для скрининга ХПН в I, II и III триместрах беременности целесообразно использование показателя пиковой систолической скорости кровотока в междолевых артериях почек. Снижение PSV менее 23,6 см/с справа в I триместре беременности, снижение PSV менее 22,6 см/с справа и слева во II триместре, снижение PSV менее 24 см/с справа и 23 см/с слева в III триместре обеспечивает точность диагностики в I триместре 83%, во II триместре 80 %, в III триместре - 84%.

Таблица 27. Параметры PSV в междолевых артериях почек вI, II и III триместрах беременности при дифференцировании ХПН от 1 и 2 стадии ХБП.

Цель скрининга	Междолевые артерии	Первый триместр			Второй триместр			Третий триместр		
		PSV,см/с	Se*	Sp*	PSV,см/с	Se	Sp	PSV	Se	Sp
Диагностика ХПН	Правая	23.6	73%	83%	22.6	78%	75%	24	82%	84%
	Левая	-			22.6	76%	75%	23	82%	80%
Диагностика ХПН	$0{,}5 \cdot \mathrm{PSV}_{\mathrm{right}} + 0{,}5 \cdot \mathrm{PSV}_{\mathrm{left}}$	-			25.5	83%	84%	24,0	84%	84%

5. Для оценки вероятности присоединения ПЭ у беременных с ХБП во II и III триместрах беременности рекомендуется расчет уравнения:

-во II триместре беременности вне зависимости от стадии ХБП:

P =1/(1+$e^{-Ф}$), где Ф=2.60*АГ_исх+2.06*АГ_берем+0.09*EDV_ПрПА+3.31* IR_ПрПА +2.11*Нарушение_маточного_кровотока - 6.79.

-во II триместре беременности только для 1 стадии ХБП уравнение имеет вид:

P =1/(1+$e^{-Ф}$), где Ф=2.44*АГ_исх+2.19*АГ_берем+0.06*EDV_ПрПА-3.23 – линейная комбинация отобранных в модель характеристик. P=1/(1+e-Ф) – вероятность наличия ПЭ.

Порог отсечения ≈ 0,4 во всех моделях. То есть значение P≥ 0,4 расценивается как риск наличия ПЭ.

-в III триместре беременности вне зависимости от стадии ХБП уравнение имеет вид:

P =1/(1+$e^{-Ф}$) , где Ф=0.94*АГ_исх+2.33*АГ_берем-0.66*S/D ПрПА+0.05* EDV_ЛвПА-0.5.

-в III триместре беременности только 1 стадии ХБП уравнение имеет вид:

P =1/(1+$e^{-Ф}$), где Ф=1.26*АГ_исх+1.92*АГ_берем -7.88 * RI_ПрПА+0.07*EDV_ЛвПА+1.92

Для удобства разработан калькулятор, в который необходимо внести требуемые параметры с целью автоматического расчета риска присоединения ПЭ у беременных с ХБП.

Сайт с размещенным калькулятором: calculator.moniiag.ru

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ахмедов, Ф.К. Особенности почечного и печеночного кровотока у беременных с преэклампсией / Ф.К. Ахмедов, Д.И. Туксанова, В.Е Аваков., Д.К. Нажмутдинова, М.Н. Негматуллева // Медицинские науки. – 2013. – № 7. – С. 47-50.

2. Борзунова, Н.С. Анализ показателей периферической ренальной гемодинамики у пациентов с хроническими заболеваниями почек / Н.С. Борзунова, Т.В. Жданова, И.В. Борзунов, М.М. Тутунина // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2014. – № 1. – С. 36-37.

3. Верзакова, И.В. Внутрипочечный кровоток у здоровых беременных по данным дуплексного сканирования с цветовым допплеровским картированием / И.В. Верзакова, М.А. Сетоян // Казанский медицинский журнал. – 2010. – Т. 91. – № 1. – С. 48-51.

4. Воеводина, Н.В. Оценка эффективности гемодиализа как метода заместительной терапии при хронической почечной недостаточности. / Н.В. Воеводина, Лидохова О.В., Макеева А.В. // Международный студенческий научный вестник. – 2017. – № 4-7.

5. Гайтон, А.К. Медицинская физиология / Холл Д.Э. пер. с англ. под ред. В.И. Кобрина. // – М.: Логосфера, 2008. – 1296 с.

6. Глазун, Л.О. Комплексная ультразвуковая оценка прогрессирования хронической почечной недостаточности у больных хроническим гломерулонефритом. / Л.О. Глазун, Е.В. Полухина, М.И. Петричко, Д.Л. Езерский // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2002. – № 3. – С. 10-19.

7. Глазун Л.О., Полухина Е.В. Ультразвуковая диагностика заболеваний почек. – М.: Издательский дом ВИДАР-М, 2014. - 296 с.

8. Глазун, Л.О., Полухина Е.В., Петричко М.И. Способ оценки прогрессирования хронической почечной недостаточности у больных хроническим гломерулонефритом. Патент RU2218870. 2002.

9. Грачева, В.В. Основы физиологии почки: учебное пособие / под общ. ред. А.Ф. Якимовского // – Санкт-Петербург: СпецЛит, 2017. - 53 с.

10. Дюгеев, А.Н. Принципы интенсивной терапии тяжелых атипичных форм позднего гестоза / А.Н. Дюгеев, А.Н. Фомин, О.О. Заварзина // Российский медицинский журнал. – 1999. – №1. – С. 38–43.

11. Кирсанова, Т.В. Ультразвуковая допплерография почечных сосудов в диагностике поражения почек при тромботических микроангиопатиях / Т.В. Кирсанова, Н.Л. Козловская, В.В. Кушнир, Е.А. Шахнова, Е.Н. Платова, В.Н. Садовников, Л.Е. Беляев // Нефрология и диализ. – 2008. – Т. 10. – № (3-4). – С. 219-226.

12. Козловская, Н.Л. Влияние дисбаланса плацентарных факторов ангиогенеза на клинические проявления «ранней» и «своевременной» преэклампсии / Н.Л. Козловская, Л.И. Меркушева, Т.В. Кирсанова и др. // Нефрология и диализ. – 2013. – Т. 15. – № 3. – С. 206-215.

13. Козловская, Н.Л. Дисбаланс плацентарных факторов ангиогенеза и клинические особенности «ранней» и «своевременной» преэклампсии. Взгляд нефролога / Н.Л. Козловская, Л.И. Меркушева, Т.В. Кирсанова и др. // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф.Снегирева. – 2014. – № 1. – С. 13-21.

14. Левицкая, Е.С. Ремоделирование артерий почек малого диаметра в прогнозе прогрессирования тубулоинтерстициального фиброза при хроническом гломерулонефрите / Е.С. Левицкая, М.М. Батюшин, В.А. Чистяков, А.В. Разина, И.В. Дударев // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18. – № 3. – С. 62-68.

15. Мальцева, А.Н. Допплерографическая характеристика почечной гемодинамики беременных с гидронефрозом. / А.Н. Мальцева, В.Н. Мальцев, Л.С. Мальцева // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 4. URL: https://science-education.ru/ru/article/view?id=30006 (дата обращения: 06.10.2023).

16. Мельников В.А. Системные и регионарные нарушения гемодинамики матери и плода при гестозах. /В.А. Мельников // Казанский медицинский журнал. - 2000. - Т. 81. - №3. - С. 207-210.

17. Меркушева, Л.И. Поражение почек при преэклампсии: взгляд нефролога (обзор литературы). / Л.И. Меркушева, Н.Л. Козловская // Нефрология. – 2018. – Т. 22. – № 2. – С. 30-38.

18. Мухин Н.А., Андрусев А.М., Андросова С.О. Нефрология. Национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 620 с.

19. Нагибович О.А., Шипилова Д.А., Щукина Н.А. Особенности внутрипочечной гемодинамики при сахарном диабете и хронической болезни почек // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2018. №1. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-vnutripochechnoy-gemodinamiki-pri-saharnom-diabete-i-hronicheskoy-bolezni-pochek (дата обращения: 07.10.2023).

20. Наточин Ю.В. Основы физиологии почек. М.: Медицина, 1982. - 15–30.

21. Никольская И.Г. Беременность у пациенток с хронической болезнью почек / И.Г. Никольская, Е.И. Прокопенко // Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. – 2014. – № 35-С.50-65

22. Никольская И.Г. Тактика ведения беременности при хронической почечной недостаточности: осложнения и исходы / И.Г. Никольская, Е.И. Прокопенко, А.В. Ватазин, С.В. Новикова, А.В. Микаелян, Н.Е. Будникова, В.М. Гурьева, Т.С. Будыкина, И.И. Бочарова, М.С. Крупская // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – Т. 13. – № 3. – С. 60-70.

23. Пикколи Д.Б. Что мы знаем и чего не знаем о заболеваниях почек у женщин; вопросы без ответов и ответы на незаданные вопросы: размышления по поводу Всемирного дня почки и Международного женского дня / Д.Б. Пикколи, М. Альрухами, Ж. Лиу, Е. Захарова, А. Левин // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90. – № 6.- С. 4-14.

24. Плюшкина А.С. Мочевая система / А.С. Плюшкина, А.А. Гумерова, Д.И. Андреева, Г.Р. Бурганова, А.П. Киясов // Учебно-методическое пособие. – Казань. 2018.

25. Поливода С.Н. Оценка функционального состояния почек как предиктора эффективности антигипертензивной терапии у больных с гипертонической

болезнью / С.Н. Поливода, Ф.Ф. Черепок, Р.Л. Кулинич // Украинский кардиологический журнал. - 2005. - № 3. - С. 90-95.

26. Почки. Большая российская энциклопедия. Электронная версия (2016). Архивировано 9 мая 2022 года.

27. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Клинические рекомендации. 2021.

28. Приказ МЗ РФ № 1130 Н от 12 ноября 2020 г. «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология».

29. Прокопенко Е.И. Атипичный гемолитико-уремический синдром, ассоциированный с беременностью: жизнеспасающая терапия экулизумабом / Е.И. Прокопенко, В.В. Лихванцев, А.В. Ватазин // Клиническая нефрология. - 2016. - № 3-4. - С. 63-68.

30. Савельева Г.М. Акушерство. Национальное руководство./ Г.М. Савельева, Г.Т. Сухих, В.Н. Серов // – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 1080 с.

31. Сидорова И.С. Преэкламсия. М., Медицинское информационное агентство, 2016. - 530 с.

32. Стрижаков, А.Н. Патогенез системных нарушений гемодинамики и выбор оптимальной акушерской тактики у беременных с гестозом / А.Н. Стрижаков, З.М. Мусаев // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 1999. – № 1. – С. 51-57.

33. Стрижаков, А.Н. Становление центральной и региональной гемодинамики при физиологическом течении беременности и системные нарушения кровообращения. / А.Н. Стрижаков, З.М. Мусаев // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 1996. – №6. –С. 72-78.

34. Стрижаков А.Н. Нарушения материнской и плодовой гемодинамики в патогенезе гестоза. А.Н. Стрижаков, З.М. Мусаев, Т.Ф. Тимохина// Вестник Россиийской Академии медицинских наук.-2001.-№8.-С.43-48.

35. Стрижова, Н.В. Об итогах дискуссии о проблемах гестозов / Н.В. Стрижова, А.Н. Дюгеев // Акушерство и гинекология. – 1989. – № 9. – С.73-75.

36. Томилина, Н.А. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности. Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. Часть первая / Н.А. Томилина, А.М. Андрусев, Н.Г. Перегудова, М.Б. Шинкарев // Нефрология и диализ. – 2017. – Т. 19– № 4, приложение. – С. 1-95.

37. Фетелютина Ф.К. Состояние здоровья плода и новорожденного у женщин с хроническим пиелонефритом, прошедших усовершенствованный метод прегравидарной подготовки / Ф.К. Фетелютина, М.Л. Черненкова, Р.Д. Ахмедьянова, Е.Д. Копысова, О.В. Романских. // Практическая медицина. – 2017. – Т. 2. – С. 95-99.

38. Фрейдин, А.О. Гемодинамические особенности почечного кровотока в I триместре физиологически протекающей беременности / А.О. Фрейдин, А.С. Климкин, С.В. Петров // Трудный пациент. – 2015. – Т. 13. – № 8-9. – С. 10-11.

39. Хакимова, Д.М. Диагностическая значимость определения гиперфильтрации для выявления хронической болезни почек. Практическая медицина. – 2014. – Т. 3. – № 79. – С. 62-66.

40. Хакимова, Д.М. Состояние функционального почечного резерва и парциальных функций почек у больных с артериальной гипертензией / Д.М. Хакимова, И.Г. Салихов, А.Н. Максудова, Л.А. Хуснутдинова // Нефрология и диализ. - 2010. - № 4. - С. 295-298.

41. Хакимова Д.М. Функциональный почечный резерв и канальцевые функции почек у больных сахарным диабетом 2-го типа / Д.М. Хакимова, А.Н. Максудова, И.Г. Салихов // Сахарный диабет. - 2011. -№ 2. - С. 84-87.

42. Хроническая болезнь почек (ХБП), клинические рекомендации, 2021.-231 С.

43. Худовекова, А.М. Доплерометрическая оценка почечного кровотока у беременных с пиелонефритом / А.М. Худовекова, С.В. Нагорнева, В.С. Прохорова и др.// Журнал акушерства и женских болезней. - 2018. - Т.67, № 4. – С. 30-33.

44. Худовекова, А.М. Оптимизация способов диагностики и лечения инфекций мочевыводящих путей у беременных / А.М. Худовекова, Е.В. Мозговая // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т. 68. – № 5. – С. 115–122.

45. Шестакова, М.В. Факторы риска быстрого развития почечной недостаточности у больных с диабетической нефропатией. / М.В. Шестакова, Ю.А. Дирочка, М.Ш. Шамхалова и др. // Сахарный диабет. - 1999. - № 1. - С. 35-38.

46. Шехтман, М.М. Заболевания почек и беременность. Москва, 1980.

47. Шехтман, М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. М.: Триада Х, 2005. – 816 с.

48. Шифман Е.М. Интенсивная терапия эклампсии. Материалы Всероссийской междисциплинарной конференции. – 2002. 71-86 с.

49. Шифман, Е.М. Клиническая оценка лабораторных тестов у больных с гестозом. / Е.М. Шифман, Е.И. Флока, В.Я. Вартанов // Медицинский курьер. – 1992. – №3. – 56-60.

50. Abe M. Influence of renal function and demographic data onintrarenal Doppler ultrasonography / M. Abe, T. Akaishi, T. Miki, M. Miki, Y. Funamizu, K. Araya, K. Ishizawa, S. Takayama, K. Takase, T. Abe, T. Ishii, S. Ito // PLoS One. – 2019. – Vol. 14. – № 8. – P. e0221244.

51. Akiyama T. Renal transplant blood flow evaluation by ultrasonic duplex scanning / T. Akiyama, T. Ishii, T. Nishioka, T. Uemura, S. Kunikata, H. Kanda, S. Kaneko, T. Matsuura, T. Kurita // Hinyokika Kiyo. – 1988. – Vol. 34. – № 10. – P. 1733-1739.

52. Alexander B.T. Appraising the Preclinical Evidence of the Role of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Antenatal Programming of Maternal and Offspring Cardiovascular Health Across the Life Course: Moving the Field Forward: A Scientific Statement From the American Heart Association / B.T. Alexander, South A.M., August P., Bertagnolli M., Ferranti E.P., Grobe J.L., Jones E.J., Loria A.S., Safdar B., Sequeira-Lopez M.L.S.; American Heart Association Council on the Kidney in Cardiovascular Disease; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Hypertension; and Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health // Hypertension. – 2023. – Vol. 80. – № 5. – P. e75-e89.

53. Ali A. Three-dimensional indices of renal perfusion in normal pregnancy and pre-eclampsia / A. Ali, S. Addley , S. Ong // Ir J Med Sci. – 2019. – Vol. 188. – № 1. – P. 173-177.

54. Arima M. Predictability of renal allograft prognosis during rejection crisis by ultrasonic Doppler flow technique / M. Arima, S. Takahara, H. Ihara, Y. Ichikawa, M. Ishibashi, S. Sagawa, S. Nagano, M. Takaha, T. Sonoda // Urology. – 1982. – Vol. 19. – №4. – P. 389-394.

55. Armenta A. Functional Reserve of the Kidney / A. Armenta, M. Madero, B. Rodriguez-Iturbe // Clin J Am Soc Nephrol. – 2022. – Vol. 17. – № 3. – P. 458-466.

56. Attini R. Chronic kidney disease, female infertility, and medically assisted reproduction: a best practice position statement by the Kidney and Pregnancy Group of the Italian Society of Nephrology / R. Attini, G. Cabiddu, F. Ciabatti, B. Montersino, A.R. Carosso, G. Gernone, L. Gammaro, G. Moroni, M. Torreggiani, B. Masturzo, D. Santoro, A. Revelli, G.B. Piccoli; Italian Society of Nephrology's Project Group on Kidney and Pregnancy // J Nephrol. – 2023. – Vol. 36. – № 5. – P. 1239-1255.

57. Attini R. Pregnancy, Proteinuria, Plant-Based Supplemented Diets and Focal Segmental Glomerulosclerosis: A Report on Three Cases and Critical Appraisal of the Literature / R. Attini, F. Leone, B. Montersino, F. Fassio, F. Minelli, L. Colla, M. Rossetti, C. Rollino, M.G. Alemanno, A. Barreca, T. Todros, G.B. Piccoli // Nutrients. – 2017. – Vol. 9. – № 7. – P. 770.

58. Bahser N. Examination of intrarenal resistance indices indicate the involvement of renal pathology as a significant diagnostic classifier of preeclampsia. / N. Bahser, E. Godehardt, A.P. Hess, C. Blume // Am J Hypertens. – 2014. – Vol. 27. –№ 5. – P. 742-749.

59. Baumwell S. Pre-eclampsia: clinical manifestations and molecular mechanisms / S. Baumwell, S.A. Karumanchi // Nephron Clin Pract. – 2007. – Vol. 106. – № 2. – P. 72-81.

60. Beers K. Kidney Physiology in Pregnancy / K. Beers, N. Patel // Adv Chronic Kidney Dis. 2020 Nov;27(6):449-454.

61. Bellos I. Doppler parameters of renal hemodynamics in women with preeclampsia: A systematic review and meta-analysis / I. Bellos, V. Pergialiotis // – 2020. – Vol. 22. – № 7. – P. 1134-1144.

62. Bezerra Maia E Holanda Moura S. Renal Interlobar Vein Impedance Index as a First-Trimester Marker Does Not Predict Hypertensive Disorders of Pregnancy / S. Bezerra Maia E Holanda Moura, P.C. Praciano, J.A. Gurgel Alves, W.P. Martins, E. Araujo Junior, S.C. Kane, F. da Silva Costa // J Ultrasound Med. – 2016. – Vol. 35. – № 12. – P. 2641-2648.

63. Cabiddu G. A best practice position statement on pregnancy in chronic kidney disease: the Italian Study Group on Kidney and Pregnancy / G. Cabiddu, S. Castellino, G. Gernone, D. Santoro, G. Moroni, M. Giannattasio, G. Gregorini, F. Giacchino, R. Attini, V. Loi, M. Limardo, L. Gammaro, T. Todros, G.B. Piccoli // J Nephrol. – 2016. – Vol. 29. –№ 3. – P. 277-303.

64. Charles C. Chronic Kidney Disease / C. Charles, A.H. Ferris // Prim Care. – 2020. – Vol. 47. – № 4. – P. 585-595.

65. Chau K. Placental growth factor and pre-eclampsia / K. Chau, A. Hennessy, A. Makris // J Hum Hypertens. – 2017. – Vol. 31. – № 12. – P. 782-786.

66. Conrad KP. Mechanisms of renal vasodilation and hyperfiltration during pregnancy/ KP Conra// J Soc Gynecol Investig. – 2004. – № 11. – P. 438–448.

67. Cortinovis M. Glomerular hyperfiltration. / M. Cortinovis, N. Perico, P. Ruggenenti, A. Remuzzi, G. Remuzzi // Nat Rev Nephrol. – 2022. – Vol. 18. – № 7. – P. 435-451.

68. Costantino V.V. Molecular Mechanisms of Hypertensive Nephropathy: Renoprotective Effect of Losartan through Hsp70. / V.V. Costantino, A.F. Gil Lorenzo, V. Bocanegra, P.G. Vallés // Cells. – 2021. – Vol. 10. – № 11. – P. 3146.

69. Craici I.M. Podocyturia Predates Proteinuria and Clinical Features of Preeclampsia / I.M. Craici, Wagner S.J., Bailey K.R. at all. // Hypertension. – 2013. – Vol. 61. – № 6. – P. 1289-1296.

70. Davison J.M. Renal hemodynamics and tubular function normal human pregnancy / J.M. Davison, W. Dunlop // Kidney Int. – 1980. – Vol. 18. – P. 152-161.

71. Dib F.R. Prospective evaluation of renal artery resistance and pulsatility indices in normal pregnant women. / F.R. Dib, G. Duarte, M.M. Sala, R.A. Ferriani, A.T. Berezowski // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2003. – Vol. 22. – № 5. – P. 515-519.

72. Ding Y. 20-HETE induces remodeling of renal resistance arteries independent of blood pressure elevation in hypertension / Y. Ding, C.C. Wu, V. Garcia, et al.// Am J Physiol Renal Physiol. – 2013. – Vol. 305. – № 5. – P. F753-763.

73. Eastwood K.A. Placental vascularization indices and prediction of pre-eclampsia in high-risk women./ K.A. Eastwood, A.J. Hunter, C.C. Patterson, D.R. Mc Cance, I.S. Young, V.A. Holmes // – 2018. – № 70. – P. 53-59.

74. Fan L. Impaired renal hemodynamics and glomerular hyperfiltration contribute to hypertension-induced renal injury / L. Fan, W. Gao, B.V. Nguyen, J.R. Jefferson, Y. Liu, F. Fan, R.J. Roman // Am J Physiol Renal Physiol. – 2020. – Vol. 319. – № 4. – P. F624-F635.

75. Fang L. Clinical features and prognosis of pregnancy-related renal damage and pregnancy after chronic kidney disease / L. Fang, B. Shen, H. Zhang, N. Yin, J. Cai, J. Zhang, H. Zhao // BMC Pregnancy Childbirth. – 2023. – Vol. 23. – № 1. – P. 619.

76. Fiorini F. The role of ultrasonography in the study of medical nephropathy / F. Fiorini, L. Barozzi // J Ultrasound. – 2007. – Vol. 10. – № 4. – P. 161-167.

77. Bartal M.F. Eclampsia in the 21st century / M.F. Bartal, B.M. Sibai // Am J Obstet Gynecol. – 2022. – Vol. 226. – № 2S. – P. S1237-S1253.

78. Granger J.P. The Endothelin System: A Critical Player in the Pathophysiology of Preeclampsia. / J.P. Granger, F.T. Spradley, B.A. Bakrania // Curr Hypertens Rep. – 2018. – Vol. 20. – № 4. – P. 32.

79. Gyselaers W. Doppler measurement of renal interlobar vein impedance index in uncomplicated and preeclamptic pregnancies. / W. Gyselaers, G. Molenberghs, W. Van Mieghem, W. Ombelet // Hypertens Pregnancy. – 2009. – Vol. 28. – № 1. – P. 23–33.

80. Gyselaers W. Maternal renal interlobar vein impedance index is higher in early- than in late-onset pre-eclampsia. / W. Gyselaers, T. Mesens, K. Tomsin, G. Molenberghs, L. Peeters // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2010. – Vol. 36. – № 1. – P. 69–75.

81. Gyselaers W. Maternal Venous Hemodynamic Dysfunction in Proteinuric Gestational Hypertension: Evidence and Implications./ W. Gyselaers // J Clin Med. – 2019. – Vol. 8. – № 3. – P. 335.

82. Gyselaers W. Maternal venous hemodynamics in gestational hypertension and preeclampsia. / W. Gyselaers, K. Tomsin, A. Staelens, T. Mesens, J. Oben, G. Molenberghs // BMC Pregnancy Childbirth. – 2014. – №. 14. – P. 212.

83. Hashmi M.F. End-Stage Renal Disease./ M.F. Hashmi, O. Benjamin, S.L. Lappin// 2023 Feb 19. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 29763036.

84. He Y. The pregnancy outcomes in patients with stage 3-4 chronic kidney disease and the effects of pregnancy in the long-term kidney function / Y. He, J. Liu , Q. Cai , J. Lv , F. Yu , Q. Chen , M. Zhao // J Nephrol. – 2018. – Vol. 31. – № 6. – P. 953-960.

85. Hohenstein B. Lipoprotein (a) in nephrological patients / B. Hohenstein // Clinical research in cardiology supplements. – 2017. – Vol. 12. – Suppl 1. – P. 27-30.

86. Hytten F. Blood volume changes in normal pregnancy / F. Hytten // Clin Haematol. – 1985. – Vol. 14. – № 3. – P. 601-612.

87. Jena M.K. Pathogenesis of Preeclampsia and Therapeutic Approaches Targeting the Placenta / M.K. Jena, N.R. Sharma, M. Petitt, D. Maulik, N.R. Nayak // Biomolecules. – 2020. – Vol. 10. – № 6. – P. 953.

88. Jim B. Preeclampsia: pathogenesis, prevention, and long-term complications./ B. Jim, S.A. Karumachi // Semin Nephrol. – 2017. – Vol. 37. – № 4. – P. 386-397.

89. Johnson C.Y. Characteristics of Women with Urinary Tract Infection in Pregnancy / C.Y. Johnson, C.M. Rocheleau, M.M. Howley, S.K. Chiu, K.E. Arnold, E.C. Ailes / J Womens Health (Larchmt). – 2021. – Vol. 30. – № 11. – P. 1556-1564.

90. Khattabi Z.F. Chronic kidney disease in preeclamptic patients: not found unless searched for-Is a nephrology evaluation useful after an episode of preeclampsia? / Z.F. Khattabi, M. Biolcati, A. Fois, A. Chatrenet, D. Laroche, R. Attini, M.T. Cheve, G.B. Piccoli // J Nephrol. – 2019. – Vol. 32. –№ 6. – P. 977-987.

91. Kane S.C. New directions in the prediction of pre-eclampsia./ S.C. Kane, F. Da Silva Costa, S.P. Brennecke // Aust N Z J Obstet Gynaecol. – 2014. – Vol. 54. – № 2. – P. 101-107.

92. Kataoka H. Glomerular hyperfiltration and hypertrophy: an evaluation of maximum values in pathological indicators to discriminate "diseased" from "normal" / H. Kataoka, K. Nitta, J. Hoshino // Front Med (Lausanne). – 2023. – № 10. – P. 1179834.

93. Kawai T. Usefulness of the resistive index in renal Doppler ultrasonography as an indicator of vascular damage in patients with risks of atherosclerosis / T. Kawai, T. Kamide, M. Onishi, H. Yamamoto-Hanasaki, Y. Baba, K. Hongyo, I. Shimaoka, Y. Tatara, Y. Takeya, M. Ohishi, H. Rakugi // Nephrol Dial Transplant. – 2011. – № 26. – P. 3256-3262.

94. Kim J.M. Diagnosis of thrombotic microangiopathy in preeclampsia in the common marmoset (Callithrix jacchus) and treatment by cesarean section / J.M. Kim, J. Kwak, J.I. Kim, D. Kim, B.C. Kang // J Med Primatol. – 2022. – Vol. 51. – № 3. – P. 195-198.

95. Knight M. Saving Lives, Improving Mothers Care: Surveillance of maternal death in the UK 2012-14 and Lessons Maternal Deaths and Morbidity 2009-14/ M. Knight, M. Nair, D. Tuffnell, S. Kenyon, S. Judi, P. Brocklehurst, et.al. // National Perinatal Epidemiology Unit. – 2016. – Vol. 1. – P. 102.

96. Korzeniewski S.J. The Global Pregnancy Collaboration (CoLab) symposium on short- and long-term outcomes in offspring whose mothers had preeclampsia: A scoping review of clinical evidence / S.J. Korzeniewski, E. Sutton, C. Escudero, J.M. Roberts // Front Med (Lausanne). – 2022. – Vol. 9. – P. 984291.

97. Kumakura S. Kidney function, blood pressure and proteinuria were associated with pregnancy outcomes of pregnant women with chronic kidney disease: a single-center, retrospective study in the Asian population / S. Kumakura, K. Okamoto, S. Takeuchi, M. Yoshida, T. Nakamichi, T. Nagasawa, E. Fujikura, T. Yamamoto, M. Saito, T. Hanita, M. Satoh, H. Sato, S. Ito, H. Harigae, M. Miyazaki // Clin Exp Nephrol. – 2020. – Vol. 24. – № 6. – P. 547-556.

98. Kurjak A. Renal arterial resistance index in pregnant and nonpregnant women: evaluation with color and pulse doppler ultrasound / A. Kurjak , M. Vidovic, D. Velemir, I. Zalud // J Perinat Med. – 1992. – Vol. 20. – P. 11-14.

99. Kwiatkowska E. Podocytes-The Most Vulnerable Renal Cells in Preeclampsia / E. Kwiatkowska, K. Stefańska, M. Zieliński, J. Sakowska, M. Jankowiak, P. Trzonkowski, N. Marek-Trzonkowska, S. Kwiatkowski // Int J Mol Sci. – 2020. – Vol. 21. – № 14. – P. 5051.

100. Lee M.S. Management of Nephrolithiasis in Pregnancy: Multi-Disciplinary Guidelines From an Academic Medical Center / M.S. Lee, M.A. Fenstermaker, E.E. Naoum, S. Chong, C.J. Van de Ven, M.E. Bauer, J.A. Kountanis, J.H. Ellis, J. Shields, S. Ambani, A.E. Krambeck, W.W. Roberts, K.R. Ghani // Front Surg. – 2021. – Vol. 22. – № 8. – P. 796876.

101. Lin C. Decreased uterine vascularization and uterine arterial expansive remodeling with reduced matrix metalloproteinase-2 and -9 in hypertensive pregnancy / C. Lin, H. He, N. Cui, Z. Ren, M. Zhu, R.A. Khalil // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2020. – Vol. 318. – № 1. – P. H165-H180.

102. Ling H.Z. Effect of race on longitudinal central hemodynamics in pregnancy / H.Z. Ling, P.G. Jara, A. Bisquera, L.C. Poon, K.H. Nicolaides, N.A. Kametas // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2020. – Vol. 56. – № 1. – P. 37-43.

103. Lucero C.M. Hypertensive Nephropathy: Unveiling the Possible Involvement of Hemichannels and Pannexons / C.M. Lucero, J. Prieto-Villalobos, L. Marambio-Ruiz, J. Balmazabal, T.F. Alvear, M. Vega, P. Barra, M.A. Retamal, J.A. Orellana, G.I. Gómez // Int J Mol Sci. – 2022. – Vol. 23. – № 24. – P. 15936.

104. Lumbers E.R. Roles of the circulating renin-angiotensin-aldosterone system in human pregnancy / E.R. Lumbers, K.G Pringle // Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. – 2014. – Vol. 306. – № 2. – P. R91-101.

105. Maged, A.M. Antepartum and postpartum uterine artery impedance in women with pre-eclampsia: a case control study. / A.M. Maged, A.Y. Shoab , A.S. Dieb // J Obstet Gynaecol. – 2019. – Vol. 39. – № 5. – P. 633-638.

106. Markovic V.M. Doppler parameters of maternal renal blood flow in normal pregnancy / V.M. Markovic, Z. Mikovic, M. Djukic, S.S. Ogrizovic, M. Vasiljevic // Clin Exp Obstet Gynecol. – 2013. – Vol. 40. – № 1. – P. 70-73.

107. Masuyama H. Superimposed preeclampsia in women with chronic kidney disease / H. Masuyama, E. Nobumoto, N. Okimoto, S. Inoue, T. Segawa, Y. Hiramatsu // Gynecol Obstet Invest. – 2012. – Vol. 74. – № 4. – P. 274-281.

108. Maurya H. Anatomical and physiological similarities of kidney in different experimental animals used for basic studies / H. Maurya, T. Kumar, S. Kumar // Journal of Clinical & Experimental Nephrology. 2018. Vol 3:9.-P.1-6. Jan.

109. Maynard S.E. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia / S.E. Maynard, J.Y. Min, J. Merchan, K.H. Lim, J. Li, S. Mondal, T.A. Libermann J.P. Morgan, F.W. Sellke, I.E. Stillman, F.H. Epstein, V.P. Sukhatme, S.A. Karumanchi // J Clin Invest. – 2003. – Vol. 111. – № 5. – P. 649-658.

110. Meola M. Clinical Scenarios in Chronic Kidney Disease: Chronic Tubulointerstitial Diseases / M. Meola, S. Samoni, I. Petrucci // Contrib Nephrol. – 2016. – Vol. 188. – P. 108-119.

111. Mesens T. Maternal venous hemodynamics assessment for prediction of preeclampsia should be longitudinal / T. Mesens, K. Tomsin, J. Oben, A. Staelens, W. Gyselaers // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2015. – Vol. 28. – № 3. – P. 311-315.

112. Minoda A. Maternal Renal Dysfunction in Late Pregnancy in Twin and Singleton Pregnancies: Retrospective Study / A. Minoda, H. Tsuda, Y. Masahashi, T. Nakamura, M. Suzuki, N. Fukuhara, Y. Ito, A. Tezuka, T. Ando, K. Mizuno // J Clin Med. – 2022. – .Vol. 12. – № 1. – P. 90.

113. Moe Eggebø T. Venous blood flow in maternal kidneys in third trimester of pregnancy / T. Moe Eggebø, E.J. Leknes Jensen, K.U. Deibele, T. Scholbach // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2020. – Vol. 33. – № 13. – P. 2246-2252.

114. Moghaddas Sani H. Preeclampsia: A close look at renal dysfunction / H. Moghaddas Sani, S. Zununi Vahed, M. Ardalan // Biomed Pharmacother. – 2019. – № 109. – P. 408-416.

115. Molina-Pérez C.J. Clinical usefulness of angiogenic factors in women with chronic kidney disease and suspected superimposed preeclampsia / C.J. Molina-Pérez, A.G. Nolasco-Leaños, R.I. Carrillo-Juárez, A. Leaños-Miranda // J Nephrol. – 2022. – Vol. 35. –№ 6. – P. 1699-1708.

116. Moran P. Glomerular ultrafiltration in normal and preeclamptic pregnancy./ P. Moran, P.H. Baylis, M.D. Lindheimer, J.M. Davison // J Am Soc Nephrol. – 2003. – Vol. 14. – P. 648–652.

117. Owaraganise A. Nonproteinuric Preeclampsia among Women with Hypertensive Disorders of Pregnancy at a Referral Hospital in Southwestern Uganda / A. Owaraganise, R. Migisha, W.G.M. Ssalongo, L. Tibaijuka, M. Kayondo, G. Twesigomwe, J. Ngonzi, H.M. Lugobe // Obstet Gynecol Int. – 2021. – Vol. 2021. – P. 9751775.

118. Ozawa M. VEGF-VEGFR2 inhibitor-associated hyaline occlusive glomerular microangiopathy: a Japanese single-center experience / M. Ozawa, H. Ohtani, A. Komatsuda, H. Wakui, N. Takahashi // Clin Exp Nephrol. – 2021. – Vol. 25. – № 11. – P. 1193-1202.

119. Packham D. Renal biopsy: indications and complications in pregnancy / D. Packham, K.F. Fairley // Br J Obstet Gynaecol. – 1987. – Vol. 94. – № 10. – P. 935-939.

120. Palatini P. Relationship between GFR and albuminuria in stage 1 hypertension / P. Palatini, L. Mos, P. Ballerini, A. Mazzer, F. Saladini, A. Bortolazzi, S. Cozzio, E. Casiglia; HARVEST Investigators // Clin J Am Soc Nephrol. – 2013. – Vol. 8. – № 1. – P. 59-66.

121. Palatini P. Glomerular hyperfiltration predicts the development of microalbuminuria in stage 1 hypertension: The HARVEST / P. Palatini, P. Mormino, F. Dorigatti. // Kidney Int. – 2006. – Vol. 70. – P. 578-584.

122. Panek-Laszczyńska K. Podocyturia as an early diagnostic marker of preeclampsia: a literature review / K. Panek-Laszczyńska, A. Konieczny, E. Milewska, K. Dąbrowska, R. Bąchor, W. Witkiewicz, Z. Szewczuk // Biomarkers. – 2018. – Vol. 23. – № 3. – P. 207-212.

123. Papageorghiou A.T. Fetal medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Multicenter screening for preeclampsia and fetal growth restriction by

transvaginal uterine artery doppler at 23 weeks gestation / A.T. Papageorghiou, C.K. Yu, R. Bindra, G. Pandis, K.H. Nicolaides // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2001. – Vol. 18. – P. 441–449.

124. Park S. Midterm eGFR and Adverse Pregnancy Outcomes: The Clinical Significance of Gestational Hyperfiltration / S. Park, S.M. Lee, J.S. Park [et al.] // Clin J Am Soc Nephrol. – 2017. – Vol. 12. – № 7. – P. 1048-1056.

125. Pedroso M.A. Uterine Artery Doppler in Screening for Preeclampsia and Fetal Growth Restriction / M.A. Pedroso, K.R. Palmer, R.J. Hodges, F. da Silva Costa, D.L. Rolnik // Rev Bras Ginecol Obstet. – 2018. – Vol. 40. – № 5. – P. 287-293.

126. Phyllis A. Preeclampsia: a «nephrocentric» view. / A. Phyllis // Adv Chronic Kidney Rev. – 2013. – Vol. 20. – № 3. – P. 280-286.

127. Piccoli G.B. Pre-eclampsia or chronic kidney disease? The flow hypothesis / G.B. Piccoli, P. Gaglioti, R. Attini, S. Parisi, C. Bossotti, E. Olearo, M. Oberto, M. Ferraresi, A. Rolfo, E. Versino, M. Biolcati, T. Todros // Nephrol Dial Transplant. – 2013. – Vol. 28. – № 5. – P. 1199-1206.

128. Piccoli G.B. 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 / G.B. Piccoli, E. Zakharova, R. Attini, M.I. Hernandez, A.O. Guillien, M. Alrukhaimi, Z.-H. Liu, G. Ashuntantang, B. Covella, G. Cabiddu, P.K.T. Li, G. Garcia-Garcia, A. Levin // J Clin Med. – 2018. – Vol. 7. – № 11. – P. 415.

129. Piccoli G.B. Is renal hyperfiltration protective in chronic kidney disease-stage 1 pregnancies? A step forward unravelling the mystery of the effect of stage 1 chronic kidney disease on pregnancy outcomes. / G.B. Piccoli, R. Attini, F.N. Vigotti, S. Parisi, F. Fassio, A. Pagano, M. Biolcati, D. Giuffrida, A. Rolfo, T. Todros // Nephrology (Carlton). – 2015. – Vol. 20. – № 3. – P. 201-208.

130. Piccoli G.B. Kidney biopsy in pregnancy: evidence for counselling? A systematic narrative review. / G.B. Piccoli, G. Daidola, R. Attini, S. Parisi, F. Fassio, C. Naretto, M.C. Deagostini, N. Castelluccia, M. Ferraresi, D. Roccatello, T. Todros // BJOG. – 2013. – Vol. 120. – № 4. – P. 412-427.

131. Pilalis A. Screening for preeclampsia and small for gestational fetuses at 11–14 weeks scan by uterine artery Dopplers / A. Pilalis, A.P. Souka, P. Antsaklis, K. Basayiannis, P. Benardis, D. Haidopoulos, N. Papantoniou, S. Mesogitis, A. Antsaklis // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2007. – № 86. – P. 530–534.

132. Pisani I. Correlation between maternal body composition and haemodynamic changes in pregnancy: different profiles for different hypertensive disorders. / I. Pisani, G.M. Tiralongo, D. Lo Presti, G. Gagliardi, D. Farsetti, B. Vasapollo, G.P. Novelli, A. Andreoli, H. Valensise // Pregnancy Hypertens. – 2017. – Vol. 10. – P. 131-134.

133. Pottel H. Glomerular hyperfiltration: part 1 - defining the threshold - is the sky the limit? / H. Pottel, O.C. Adebayo, A.B. Nkoy, P. Delanaye // Pediatr Nephrol. – 2023. – Vol. 38. – № 8. – P. 2523-2527.

134. Qu H. Vascular mechanisms and molecular targets in hypertensive pregnancy and preeclampsia. / H. Qu, R.A. Khalil // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2020. – Vol. 319. – № 3. – P. H661-H681.

135. Qureshi H.J. Toward Automation of the Supine Pressor Test for Preeclampsia / H.J. Qureshi, J.L. Ma, J.L. Anderson, B.M. Bosinski, A. Acharya, R.D. Bennett, D.M. Haas, A.D. Cox, G.R. Wodicka, D.G. Reuter, C.J. Goergen // J Eng Sci Med Diagn Ther. – 2019. – Vol. 2. – № 4. – 10.1115/1.4045203.

136. Rana S. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives / S. Rana, E. Lemoine, J.P. Granger, S.A. Karumanchi // Circ Res. – 2019. – Vol. 124. – № 7. – P. 1094-1112.

137. Reuter D.G. Can preeclampsia be considered a renal compartment syndrome? A hypothesis and analysis of the literature / D.G. Reuter, Y. Law, W.C. Levy, et al. // J Am Soc Hypertens. – 2016. – Vol. 10. – № 11. – P. 891-899.

138. Ribeiro, C.I. Pregnancy and dialysis / C.I. Ribeiro, N. Silva // J Bras Nefrol. – 2020. – Vol. 42. – № 3. – P. 349-356.

139. Rocha M.P. Renal blood flow during exercise: understanding its measurement with Doppler ultrasound / M.P. Rocha, S.H. Mentetzides, R.C. Drew // J Appl Physiol (1985). – 2023. – Vol. 134. –№ 4. – P. 1004-1010.

140. Romanidou G. Decreased Levels of Soluble Developmental Endothelial Locus-1 Are Associated with Thrombotic Microangiopathy in Pregnancy. / G. Romanidou, T.G. Konstantinidis, A.M. Natsi, K. Kantartzi, M. Panopoulou, E. Kontomanolis, C. Tsigalou, M. Lambropoulou, E. Gavriilaki, S. Panagoutsos, P. Pasadakis, I. Mitroulis // Int J Mol Sci. – 2023. – Vol. 24. – № 14. – P. 11762.

141. Rybak-Krzyszkowska M. From Biomarkers to the Molecular Mechanism of Preeclampsia-A Comprehensive Literature Review / M. Rybak-Krzyszkowska, J. Staniczek, A. Kondracka, J. Bogusławska, S. Kwiatkowski, T. Góra, M. Strus, W. Górczewski // Int J Mol Sci. – 2023. – Vol. 24. – № 17. – 13252.

142. Salehi M.G. Diagnostic value of doppler ultrasound indices of maternal renal interlobar vasculature in the prediction of preeclampsia / M.G. Salehi, E. Shobeiri, F. Naleini, M.S. Bazargan // J Med Life. – 2021. – Vol. 14. – № 2. – P. 277-283.

143. Savvidou M.D. Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia. / M.D. Savvidou, A.D. Hingorani, D. Tsikas, J.C. Frölich , P. Vallance, K.H. Nicolaides // Lancet. – 2003. – Vol. 361. – P. 1511–1517.

144. Maynard S.E. Pregnancy and the kidney / S.E. Maynard, R. Thadhani // J Am Soc Nephrol. – 2009. – Vol. 20. – № 1. – P. 14-22.

145. Stillman, I.E. The glomerular injury of preeclampsia. / I.E. Stillman, S.A. Karumanchi // J Am Soc Nephrol. – 2007. – № 18. – P. 2281-2284.

146. Strevens H. Glomerular endotheliosis in normal pregnancy and pre-eclampsia./ H. Strevens, D. Wide-Swensson, A. Hansen et al. // Br J Obst Gynecol. – 2003. – № 110. – P. 831-836.

147. Stridsklev S. Doppler in Pregnancy: Women with PCOS Compared to Healthy Controls / S. Stridsklev, Ø. Salvesen, K.Å. Salvesen, S.M. Carlsen, E. Vanky // Uterine Artery Int J Endocrinol. – 2018. – Vol. 16. – № 2018. – P. 2604064.

148. Tangren J. Pregnancy and End-Stage Renal Disease / J. Tangren, M. Nadel, M.A. Hladunewich // BloodPurif. – 2018. – Vol. 45. – № (1-3). – P. 194-200.

149. Thornton C.E. Role of proteinuria in defining pre-eclampsia: clinical outcomes for women and babies / C.E. Thornton, A. Makris, R.F. Ogle, J.M. Tooher, A. Hennessy // Clin Exp Pharmacol Physiol. – 2010. – Vol. 37. – № 4. – P. 466–470.

150. Tokunaga N. Dilatation of the left renal vein in preeclampsia. / N. Tokunaga, N. Kanayama, M. Sugimura, T. Kobayashi, T. Terao // J Matern Fetal Med. – 2000. – Vol. 9. –№ 6. – P. 356-359.

151. Tomaszewski M. Glomerular hyperfiltration: a new marker of metabolic risk / M. Tomaszewski, F. Charchar, C. Maric et al. // Kidney Int. - 2007. - Vol. 71. - P. 816-821.

152. van Balen V.A.L. Endothelial and kidney function in women with a history of preeclampsia and healthy parous controls: A case control study / V.A.L. van Balen, J. Spaan, T. Cornelis // Microvasc Res. – 2018. – Vol. 116. – P. 71-76.

153. van Dipten C. Adherence to chronic kidney disease guidelines in primary care patients is associated with comorbidity. / C. van Dipten, S. van Berkel, V.A. van Gelder, J.F.M. Wetzels, R.P. Akkermans, W.J.C. de Grauw, M.C.J. Biermans, N.D. Scherpbier-de Haan, W.J.J. Assendelft // Fam Pract. – 2017. – Vol. 34. – № 4. – P. 459-466.

154. Von Dadelszen P. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS model / P. Von Dadelszen, B. Payne, J. Li, J.M. Ansermino, F.B. Pipkin, A.-M. Côté, M.J. Douglas, A. Gruslin, J.A. Hutcheon, K.S. Joseph, P.M. Kyle, T. Lee, P. Loughna, J.M. Menzies, M. Merialdi, A.L. Millman, M.P. Moore, J.M. Moutquin, A.B. Ouellet, G.N. Smith, J.J. Walker, K.R. Walley, B.N. Walters, M. Widmer, S.K. Lee, J.A. Russell, L.A. Magee, PIERS Study Group // Lancet. – 2011. – Vol. 377. – № 9761. – P. 219.

155. Wang X. Vascular and renal mechanisms of preeclampsia. / X. Wang, C.A. Shields, U. Ekperikpe, L.M. Amaral, J.M. Williams, D.C. Cornelius // Curr Opin Physiol. – 2023 – № 33. – P. 100655.

156. White W.M. Persistent urinary podocyte loss following preeclampsia may reflect subclinical renal injury / W.M. White, A.T. Garrett, I.M. Craici, S.J. Wagner, P.D. Fitz-Gibbon, K.A. Butters, B.C. Brost, C.H. Rose, J.P. Grande, V.D. Garovic // PLoS One. – 2014. – Vol. 9. – № 3. – P. e92693.

157. Winther S.O. The renal arterial resistive index and stage of chronic kidney disease in patients with renal allograft / S.O. Winther, H.C. Thiesson, L.N. Poulsen, et al. // PLoS One. – 2012. – Vol. 7. – |№ 12. – P. e51772.

158. Wójtowicz A. Early- and Late-Onset Preeclampsia: A Comprehensive Cohort Study of Laboratory and Clinical Findings according to the New ISHHP Criteria / A. Wójtowicz, M. Zembala-Szczerba, D. Babczyk, M. Kołodziejczyk-Pietruszka, O. Lewaczyńska, H. Huras // Int J Hypertens. – 2019. – № 2019. – P. 4108271.

159. Yang J. Evaluation of Renal Oxygenation and Hemodynamics in Patients with Chronic Kidney Disease by Blood Oxygenation Level-dependent Magnetic Resonance Imaging and Intrarenal Doppler Ultrasonography / J. Yang, S. Yang, Y. Xu, F. Lu, L. You, Z. He, S. Zhan, C. Ye, M. Liu, C. Fu, C. Wang // Nephron. – 2021. – Vol. 145. – № 6. – P. 653-663.

160. Yang, Y. Characteristics and fetal outcomes of pregnant women with hypertensive disorders in China: a 9-year national hospital-based cohort study. / Y. Yang, Y. Xie, M. Li, Y. Mu, P. Chen, Z. Liu, Y. Wang, Q. Li, X. Li, L. Dai, J. Liang, J. Zhu // BMC Pregnancy Childbirth. – 2022. – Vol. 22. – № 1. – P. 924.

161. Zilli M.V.P. Perinatal Outcomes in Women with Chronic Kidney Diseases. / M.V.P. Zilli, A. Borovac-Pinheiro, M.L. Costa, F.G. Surita // Rev Bras Ginecol Obstet. – 2022. – Vol. 44. – № 12. – P. 1094-1101.