

Затвержено,
проф. Гаас
28.06.17г.

ТЕМА **ПАТОЛОГИЯ ПОЧЕК В РАМКАХ
СОВРЕМЕННОЙ КОНЦЕПЦИИ ПРЕЭКЛАМПСИИ.**

РЕФЕРАТ ПОСТУПАЮЩЕГО В АСПИРАНТУРУ НА НАПРАВЛЕНИЕ
ПОДГОТОВКИ АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

Выполнил:

Малахова Нина Геннадьевна

25.06.2017 г.

г. Владикавказ, 2017 г

СОДЕРЖАНИЕ:

- 1. Введение;**
- 2. Роль почек в организме и изменения в их работе в связи с наступлением беременности;**
- 3. Современная концепция развития преэклампсии;**
- 4. Причины развития острой и хронической почечной недостаточности при преэклампсии;**
- 5. Выводы.**

ВВЕДЕНИЕ

Преэклампсия – синдром, который почти более полувека имеет фенотипическое определение, принятое на основании того или иного консенсуса, а не на основе понимания патогенеза. Это тяжелое осложнение беременности, которое развивается у 2-14% беременных и считается одной из ведущих причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. В одной трети случаев преэклампсия ассоциирована с синдромом задержки роста плода (СЗРП). Преждевременные роды, связанные с предотвращением дальнейшего прогрессирования преэклампсии, составляют 15% от всех преждевременных родов. Смертность детей у женщин с преэклампсией в 5 раз выше, чем у женщин без данного осложнения.

Хотя проблеме преэклампсии по всем мире уделяется пристальное внимание, глобальных изменений в интенсивной терапии этого осложнения беременности за последние 70 лет не произошло. Современные методы его лечения преимущественно носят симптоматический характер и не устраняют причину заболевания. По современным представлениям, ключевую роль в патогенезе преэклампсии играют снижение перфузии плаценты, эндотелиальная дисфункция и синдром системного воспалительного ответа (ССВО), которые клинически проявляются классической триадой симптомов: артериальная гипертензия, протеинурия и отеки.

Исторически гипертензивные синдромы беременности считались ограниченными временными рамками беременности с минимальными остаточными влияниями на здоровье по окончании беременности. И только недавний анализ исследований, как эпидемиологических, так и научных, позволил рассматривать преэклампсию не только как болезнь беременных, но и как весомый фактор риска развития хронических заболеваний в дальнейшей жизни. Непосредственными и хорошо известными осложнениями преэклампсии считаются эклампсия, HELLP-синдром (с

кровотечением или без него), ишемический/геморрагический инсульт, отслойка плаценты, ДВС-синдром, кровоизлияния (разрывы печени, отек легких, ОРДС взрослых, ОПН, смерть). Однако пожизненные или отдаленные последствия преэклампсии для матери и ребенка связаны с повышенным риском развития хронической гипертензии, ишемической болезни сердца, неврологического дефицита и цереброваскулярных заболеваний, тромбоэмболических осложнений, сахарного диабета 2-го типа и метаболического синдрома, хронической почечной недостаточности и преждевременной смерти. Так, к относительному риску развития заболеваний после преэклампсии относятся: хроническая гипертензия, ИБС, инсульты, венозная тромбоэмболия, терминальная стадия почечной недостаточности, сахарный диабет 2-го типа, гипотиреоз. В то же время оказалось, что эти пациентки неожиданно более «защищены» от онкологических заболеваний. Существует несколько гипотез относительно повышенного риска поздних осложнений преэклампсии (особенно сердечнососудистых):

1. Преэклампсия имеет те же факторы риска и метаболические расстройства, что и сердечнососудистые заболевания, а беременность – это своего рода стресс-тест, проявляющий эти скрытые предрасположенности;
2. Это происходит из-за перманентного системного повреждения сосудов, развивающегося после патологической беременности.

Вполне вероятно, что преэклампсия «выбирает» женщин с «уязвимой» сосудистой системой, которые имеют предрасположенность к эндотелиальной дисфункции и, следовательно, преэклампсия – лишь преждевременная манифестация сосудистого заболевания. Беременность – стресс-тест для организма женщины, так как сама по себе является проатерогенным метаболическим и провоспалительным состоянием, характеризующимся высоким сердечным выбросом, гиперкоагуляцией, усиленной воспалительной реактивностью, резистентностью к инсулину и

гиперлипидемией. Некоторые факторы, например, высокий индекс массы тела, уровень липидов, АД, резистентность к инсулину, тромбофилия, присутствуют у женщин и до беременности, что, безусловно, повышает риски преэклампсии и ее отдаленных последствий. Изучение роли факторов ангиогенеза, молекул адгезии, дисфункции эндотелия и резистентности к инсулину частично проливает свет на вопрос отдаленных последствий преэклампсии. Оказалось, что не только эндотелиальная дисфункция сохраняется после преэклампсии, но и маркеры активации эндотелия, такие как фактор межклеточной адгезии-1 и фактор сосудистой клеточной адгезии-1, могут сохраняться повышенными более 15 лет. Сохранение этого «антиангиогенного» состояния может способствовать повышению риска сердечнососудистых заболеваний. Уровни ингибитора ангиогенеза (sFlt) остаются повышенными по крайней мере в течение 18 месяцев после родов у женщин с преэклампсией в анамнезе по сравнению с пациентками без преэклампсии. Возможно, это «антиангиогенное состояние» у женщин с преэклампсией в анамнезе объясняет более низкую опасность развития онкологических новообразований и высокий риск гипотиреоза. Тяжелые формы преэклампсии у матерей не проходят бесследно и для здоровья их детей. Как уже указывалось, не менее одной трети беременностей с преэклампсией осложняются фетоплацентарной недостаточностью (ФПН) и ВУЗРП. В соответствии с гипотезой Баркера о фетальном происхождении заболеваний у взрослых, отдаленные осложнения преэклампсии у детей включают хронические заболевания легких, ДЦП, неспособность к обучению, сахарный диабет 2-го типа, легочную гипертензию, сердечнососудистые заболевания и инсульты в дальнейшей жизни, артериальную гипертонию в детстве. Таким образом, преэклампсия сегодня – это мультидисциплинарная проблема и «точка интереса» не только для акушеров, но и для терапевтов, кардиологов, нефрологов, эндокринологов, педиатров и неонатологов.

Роль почек в организме и изменения в их работе в связи с наступлением беременности.

Роль почек в организме сводится к поддержанию гомеостаза. В первую очередь это регуляция баланса воды и неорганических ионов, минерального состава и кислотно-щелочного равновесия внутренней среды, удаление конечных продуктов обмена, а также чужеродных химических соединений из крови и их экскреция с мочой. Важная функция почек – глюконеогенез. Во время голодания почка принимает участие в синтезе глюкозы из аминокислот и других соединений. Эндокринная функция почек заключается в синтезе таких гормонов, как эритропоэтин, кальцитриол (1,25-дигидроксивитамин D_3) и ренин. Образование ренина происходит в юкстагломерулярном аппарате, его секреция возрастает при уменьшении кровенаполнения афферентной артериолы. Выделение ренина благодаря вазоконстрикторному действию ангиотензина способствует уменьшению экскреции натрия и воды почкой и сохранению объема крови. Нарушение деятельности ренин-ангиотензиновой системы почки может сопровождаться гипертензией, изменением волюморегуляции. В почках также синтезируется активатор плазминогена – урокиназа; они секретируют пептидазу калликреин – фермент, который отщепляет кинин от кининогена. В мозговом слое почки образуются простагландины E_2 и E_4 . простагландин E_2 усиливает кровоток почки, вызывает натрийурез, по-видимому, угнетая реабсорбцию натрия и воды в проксимальном канальце, т.е. модулируя действие антидиуретического гормона. Важна роль почки в регуляции эритропоэза. Нарушение этих функций почки может приводить в гипертензии, анемии, остеодистрофии. Образование мочи в почке обеспечивается рядом процессов – ультрафильтрацией жидкости в клубочках, реабсорбцией и секрецией веществ в канальцах, синтезом новых соединений. Начальный этап мочеобразования представляет собой ультрафильтрацию из плазмы крови воды и низкомолекулярных водорастворимых компонентов через фильтрующую мембрану клубочка, практически непроницаемую для белков.

В ультрафильтрате, полученном из капсулы клубочка, такая же, как и в плазме, концентрация осмотически активных веществ, глюкозы, аминокислот, мочевины, креатинина; в нем нет белков. Образование свободного от клеток и белков плазмы ультрафильтрата зависит, прежде всего, от гидростатического давления, создаваемого работой сердца, свойств клубочковой мембраны. Гидростатическое давление крови в приносящей клубочковой артериоле и в клубочковых капиллярах в норме составляет 60-90 мм рт.ст., онкотическое 25-30, а внутрипочечное 10-20 мм рт.ст. Повышение гидростатического давления способствует усилению клубочковой фильтрации, такое же действие оказывает понижение онкотического давления крови. В то же время снижение гидростатического давления крови и повышение внутрипочечного приводят к уменьшению, а в тяжелых случаях к прекращению клубочковой фильтрации (коллапс, шок, обтурация мочевыводящих путей и др.). У человека регуляция почечного кровотока и уровня гидростатического давления в почечных клубочках осуществляется в основном вследствие изменения тонуса и просвета выносящей клубочковой артериолы, которое происходит под влиянием симпатических сосудосуживающих нервных импульсов, а также в результате повышения концентрации в крови ренина, ангиотензина, адреналина и норадреналина. В течение суток в почках взрослого человека образуется примерно 180 л клубочкового ультрафильтрата, из них 178,5-179,0 л подвергаются обратной реабсорбции в канальцах и лишь 1-1,5 л выводится из организма в виде окончательной мочи. Согласно гипотезе Турау, имеется система обратной связи, регулирующая скорость клубочковой фильтрации в каждом нефроне в зависимости от объема притекающей крови и скорости реабсорбции в нем хлорида натрия. Эта функция связана с работой юкстагломерулярного аппарата, который реагирует на степень растяжения афферентной артериолы притекающей кровью, а также на уровень реабсорбции натрия хлорида в нефроне. Объем клубочковой в почке определяется следующими основными факторами: количеством

функционирующих нефронов, скоростью гломерулярного кровотока, градиентом гидростатического давления между кровью в просвете капилляров клубочка и жидкостью в боуеновой капсуле, величиной коэффициента гломерулярной ультрафильтрации. После поступления в просвет канальцев ультрафильтрата начинается обратное всасывание (реабсорбция) в кровь всех ценных для организма веществ. Под канальцевой реабсорбцией понимают транспорт молекул или ионов веществ через клетки почечных канальцев из канальцевой жидкости в околоканальцевую внеклеточную жидкость. При канальцевой секреции эти вещества транспортируются канальцевыми клетками из околоканальцевой внеклеточной жидкости в просвет канальца. Механизм реабсорбции некоторых веществ окончательно не выяснен. Процессы, происходящие в канальцах очень разнообразны. Ежедневно в проксимальные канальцы поступает около 180 л клубочкового фильтрата и реабсорбируется от 65 до 80% натрия, хлора, калия и воды. В начальной части проксимального канальца происходит интенсивная реабсорбция глюкозы и аминокислот.

Во время беременности почки и мочевыводящие пути претерпевают значительные функциональные и анатомические изменения. Объем проходящей через почки плазмы крови во время беременности увеличивается на 50-70%. Наиболее выражены подобные изменения в I и II триместрах беременности. Это один из факторов, с которым связано увеличение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) во время беременности. Максимальных значений СКФ достигает на 13-й неделе беременности и составляет 150% от нормальных значений, выявляемых до беременности. В результате наблюдается снижение плазменных маркеров СКФ азота мочевины крови и креатинина. Эти изменения клинически значимы, так как нормальные значения креатинина и мочевины в плазме крови во время беременности в действительности могут указывать на наличие скрытой патологии почек. Выявление креатинина в концентрации более 75 мкмоль/л или мочевины более 4,5 ммоль/л требует более углубленного изучения

функции почек. С самых ранних сроков беременности под влиянием массивной продукции прогестерона происходит расслабление гладких мышц артерий, что связано со снижением периферического сосудистого сопротивления. Поэтому в течение первых 24 недель наблюдается снижение артериального давления в среднем на 10 мм рт.ст., затем его цифры постепенно возвращаются к значениям, характерным до беременности. Таким образом, отсутствие снижения АД в первую половину беременности также может служить косвенным признаком патологии почек. В связи с увеличением проницаемости почечных канальцев во время беременности возникает глюкозурия, что необязательно свидетельствует о наличии сахарного диабета. Изменения осмоляльности сопровождаются усилением жажды и снижением содержания натрия в крови приблизительно на 5 мЭкв/л. Под действием прогестерона происходит сдвиг кислотно-щелочного равновесия в сторону легкого респираторного алкалоза. В норме во время беременности характерно следующее содержание газов в крови: 7,44/30 рСО₂/НСО₃. Вследствие увеличения проницаемости клубочков во время беременности возможно усиление протеинурии, однако в норме она никогда не превышает 300 мг/день. Анатомические изменения затрагивают, прежде всего, мочевыводящую систему и обусловлены релаксирующим влиянием прогестерона на гладкую мускулатуру. Дилатация мочеточника обычно больше выражена справа, что связано с ротацией мочеточника вправо и его сдавлением расширенным венозным сплетением правого яичника. Это может приводить к стазу мочи и увеличению риска возникновения инфекции мочевыводящих путей. Также наблюдается увеличение размеров почек на 1-1,5 см. Как правило, физиологические нарушения в работе почек достигают своего максимума к концу II триместра беременности и затем постепенно восстанавливаются до прежнего уровня, тогда как анатомические изменения продолжают выявлять до трех месяцев после родов.

Современная концепция развития преэклампсии.

Известно, что плацента – это «источник» преэклампсии. Наличие плаценты – необходимый и достаточный фактор для ее развития. Присутствие плода необязательно, так как преэклампсия развивается, например, при таких состояниях, как пузырьный занос. Все больше данных свидетельствует о наследственной предрасположенности к этому заболеванию.

Осложнения преэклампсии со стороны матери:

1. Центральная нервная система (ЦНС): эклампсия, отек мозга, кровоизлияния в мозг, отек сетчатки, отслойка сетчатки, «корковая» слепота (центрального генеза);
2. Печень: HELLP-синдром, острая жировая дистрофия печени, разрыв печени;
3. Почки: острая почечная недостаточность, почечный кортикальный некроз, почечный тубулярный некроз;
4. Дыхательная система: отек легких, отек гортани;
5. Система гемостаза: тромбоцитопения, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром), микроангиопатическая гемолитическая анемия;
6. Роды: преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП), плацентарные инфаркты, преждевременные роды.

Осложнения преэклампсии со стороны плода:

1. СЗРП;
2. Недоношенность;
3. Смерть;
4. Неврологические осложнения.

Факторы риска преэклампсии:

1. Первые роды;
2. Нулевой паритет;
3. Многоплодная беременность (гиперплацентоз);
4. Резус-конфликт;

5. Ожирение (индекс массы тела более 35);
6. Хроническая артериальная гипертензия;
7. Протеинурия;
8. Возраст матери младше 20 и старше 35-40 лет;
9. Инсулинорезистентность и сахарный диабет;
10. Заболевания почек;
11. Тяжелая преэклампсия при предыдущей беременности и/или СЗРП в анамнезе;
12. Семейный анамнез преэклампсии;
13. Сосудистая патология;
14. Социо-экономические факторы;
15. Несбалансированное питание (дефицит кальция, магния, селена, антиоксидантов);
16. Отцовские факторы (специфические гены);
17. Черная раса;
18. Антифосфолипидный синдром;
19. Генетическая тромбофилия и гипервискозность крови;
20. Заболевания соединительной ткани, коллагенозы;
21. Повышенный уровень свободного тестостерона в крови;
22. Трисомия по 13-й хромосоме;
23. Фетальные (генетические) факторы от донорских яйцеклеток;
24. Дефицит витамина D у матери во время беременности.

У женщин, имеющих семейный анамнез преэклампсии, риск данного осложнения возрастает в 2-5 раз. Анализ характера наследования тяжелых форм преэклампсии позволил сделать вывод о рецессивном типе наследования генов, отвечающих за развитие этой патологии. Роль этнической принадлежности была впервые описана в 1984 г. Chelsy. В своих исследованиях Rath и соавторы выявили более высокую частоту преэклампсии у чернокожих женщин. Считается, что более высокая заболеваемость преэклампсией у афроамериканок ассоциируется с более

высоким полиморфизмом HLA-G (Human Leucocyte Antigen G). HLA-G – вариант МНС I (Major Histocompatibility Complex I) впервые обнаруженный на поверхности экстравиллезного трофобласта в 1990 г. исследовательскими группами Elis и Kovats. В то же время классические HLA на поверхности синцитиотрофобласта не обнаружены. HLA-G обладает минимальным полиморфизмом и обеспечивает толерантность организма женщины к наполовину чужеродным антигенам плода, предотвращая атаку НК-клеток. Показано, что при преэклампсии уровень HLA-G снижен. В исследованиях Gensini (2002 г.) показано, что при гомозиготном генотипе по аллелю «D» ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) изменяется кровоток в маточной и пупочной артериях и повышается риск повторных случаев преэклампсии и СЗРП. Точечная мутация («G894T») гена NO-синтазы ассоциируется с высоким риском преэклампсии, в частности ее тяжелой формы – HELLP-синдрома, а также с повышенным риском сердечнососудистых заболеваний. Определенную роль в формировании предрасположенности к преэклампсии играет полиморфизм гена фактора некроза опухоли-альфа. Большую роль в развитии преэклампсии отводят плацентарным факторам. Стимулом к развитию данной концепции стало наблюдение, известное с древнейших времен: после родов симптомы преэклампсии безвозвратно исчезают. Возможно, при увеличении размеров плаценты усиливается продукция различных плацентарных факторов, участвующих в патогенезе преэклампсии. Так, клинические проявления преэклампсии нарастают в III триместре беременности, когда плацента достигает максимальных размеров. Риск преэклампсии увеличивается при гиперплацентозе. Впервые понятие «гиперплацентоз» было введено в клиническую практику Jeffcoate в 1959 г. эта патология может наблюдаться при пузырьном заносе, гестационном диабете, многоводии, многоплодной беременности. Так, у беременных с гестационным диабетом риск преэклампсии в 4 раза выше, чем при физиологическом течении беременности. У беременных двойней риск преэклампсии увеличивается в

три раза. До сих пор однозначного научного объяснения этому феномену не найдено. Возможно, данное явление обусловлено гиперплацентозом, развитием ишемии плаценты вследствие увеличения потребности в кислороде и формированием относительной плацентарной недостаточности; более высокое содержание отцовских антигенов свидетельствует в пользу иммунологической теории. Фетоплацентарный комплекс несет наполовину чужеродные для женщины антигены и является своего рода аллотрансплантатом. Во время беременности развивается состояние иммунологической иммуносупрессии, препятствующее отторжению плодного яйца. Замечено, что риск преэклампсии увеличивается при смене полового партнера и коррелирует с постоянным использованием средств механической контрацепции. Это можно объяснить формированием иммунной толерантности к антигенам отца, попадающим в организм женщины со спермой, что препятствует отторжению плода на протяжении периода гестации.

Идея о том, что в основе патогенеза преэклампсии лежит активация эндотелия, принадлежит Roberts и соавторам (1989 г). Они обнаружили гломерулоэндотелиоз у беременных с преэклампсией – морфологическое изменение, не встречающееся ни при какой другой форме гипертензии и представляющее собой увеличение гломерулы вследствие гипертрофии эндотелия. Об исключительной важности эндотелиальной дисфункции в патогенезе преэклампсии свидетельствует увеличение риска этой патологии у женщин с системными васкулитами, сахарным диабетом. Под активацией эндотелиальных клеток понимают нарушение их дифференцировки, типично индуцированное действием цитокинов и приводящее к формированию прокоагулянтного и провоспалительного фенотипов эндотелиального слоя. Дисфункция эндотелиальных клеток может быть результатом действия различных факторов: нарушенного кровотока, гипоксии, цитокинов, активированных лейкоцитов и тромбоцитов, продуктов перекисного окисления липидов, антифосфолипидных антител. Нарушение функции

эндотелия приводит к формированию вазоспазма, увеличению проницаемости стенок сосудов, активации свертывающей системы крови. Эти процессы лежат в основе развития общеизвестных симптомов преэклампсии: артериальной гипертензии, протеинурии, отеков. Активация эндотелия и лейкоцитов являются неразрывно связанными процессами. В условиях хронического патологического процесса, каковым является и преэклампсия, эндотелиально-лейкоцитарные взаимодействия могут замыкать порочный круг, в результате которого развиваются системный воспалительный ответ, тотальное повреждение эндотелия и нарушение всех функций органов и систем организма. Биохимическими маркерами активации эндотелия служат синтез и секреция различных продуктов эндотелиальных клеток, включая эндотелин-1, тромбоксан, фибронектин, различные молекулы адгезии, а также снижение экспрессии вазодилататоров, в частности простациклина, повышение чувствительности к вазоконстрикторным стимулам.

Сегодня в качестве ведущего фактора, который обуславливает формирование системного воспалительного ответа и тотальной дисфункции эндотелия в организме женщины при преэклампсии, рассматривается плацентарная ишемия. Дефекты плацентации, выявляемые при преэклампсии, приводят к нарушению маточно-плацентарного кровотока и к развитию ишемии плаценты. С. Веcker (1948 г) показал, что нарушение гемодинамического равновесия плацентарного кровотока вызывает повышение сопротивления децидуальных артериальных сосудов. Теория недостаточности плацентарного кровотока, как причины преэклампсии, получила подтверждение в экспериментах на животных. Так, О. Cavanaugh в 1977 г. обнаружил повышение системного артериального давления у животных с компрессией маточной артерии и плацентарной ишемией, а Eder и McDonald (1987 г), искусственно создавая недостаточность маточно-плацентарного кровотока путем пережатия маточной артерии у крыс на 3-й неделе гестации, наблюдали значительное повышение АД, протеинурию, а также

гистоморфологические изменения в области клубочков, аналогичные обнаруживаемым у женщин с преэклампсией. Итак, при определенной генетической предрасположенности и наличии факторов риска нарушаются процессы плацентации, и развивается патологический процесс в организме беременной, основу которого составляет системный воспалительный ответ. Однако нерешенным остается вопрос о причине активации системного воспаления, обуславливающего развитие преэклампсии. Вероятно, дефекты плацентации запускают патологический механизм воспаления, но при этом они считаются не причиной преэклампсии, а мощным предрасполагающим фактором к его развитию. Так, недостаточность маточно-плацентарного кровотока служит причиной СЗРП, однако при преэклампсии последняя выявляется не всегда; нередко плод имеет нормальные, а иногда даже крупные размеры. Кроме того, при СЗРП, сопровождающимся ишемией плаценты, преэклампсия развивается не всегда.

Таким образом, основные звенья патогенеза преэклампсии включают:

1. Дефекты глубины инвазии трофобласта и формирования плаценты;
2. Ишемию плаценты, развивающуюся вследствие нарушения процессов плацентации;
3. Тотальную эндотелиальную дисфункцию как результат формирования системного воспалительного ответа организма беременной;
4. Плацентарные факторы, обеспечивающие взаимосвязь между локальной гипоксией плаценты с развитием системного воспалительного ответа при преэклампсии. Несмотря на многочисленные исследования, это связующее звено по-прежнему остается загадкой.

Возможно, в роли связующего звена выступают микрочастицы (плацентарные, тромбоцитарные), повышенный уровень sFlt (растворимый рецептор VEGF), свободные радикалы и провоспалительные цитокины. Хорошо известно, что гипоксия (как в рамках тромбофилии, так и при ряде патологических состояний – хронической анемии, астме и др.) индуцирует

экспрессию множества факторов, ведущих к эндотелиальной дисфункции (оксидативный стресс→лейкоциты, тромбоциты, нейтрофилы→свободные радикалы→повышенная экспрессия провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- α)→дисфункция эндотелия→системный воспалительный ответ). Фактор, индуцированный гипоксией (HIF-1), модулирует экспрессию фактора Flt-1, VEGF-R1 (рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста А – VEGF-A). VEGF-R1 существует в двух формах: мембраносвязанной и растворимой (sFlt-1). sFlt-1 имеет высокое сродство к VEGF-A. sFlt-1 в основном экспрессируют эндотелиальные клетки, моноциты/макрофаги. Flt-1 также локализован в синцитиотрофобластном слое и эндотелиальных клетках плацентарных ворсин. Ряд исследований доказал центральную роль нарушения VEGF-сигналов и повышенного уровня sFlt-1 в развитии симптомов преэклампсии. Так, экзогенное введение беременным крысам sFlt-1 вызывало развитие протеинурии, гломерулярного эндотелиоза и гипертензии. У небеременных мышей антитела против VEGF индуцируют повреждения гломерулярного эндотелия и протеинурию. Более того, использование ингибиторов VEGF у раковых больных с целью снижения опухоль-ассоциированного неоангиогенеза приводит к появлению побочных эффектов, схожих с преэклампсией, - гипертензии, протеинурии, поражению гломерулярного эндотелия почек, повышению уровня ферментов печени, отеку мозга и лейкоэнцефалопатии. В последнее время особое внимание уделяется изучению роли одного из вариантов sFlt – sFlt-14, который характерен только для приматов. При преэклампсии его экспрессия значительно повышена и источником являются в основном аномальные участки (кластеры) дегенеративных синцитиотрофобластов, известных как синцитиальные узлы. Характерно, что sFlt-14 способен нейтрализовать активность VEGF в дистальных органах, которые поражаются при преэклампсии, в частности в почках. В экспериментах на модели преэклампсии у крыс было показано, что лечение при помощи VEGF улучшает показатели клубочковой фильтрации и эндотелиальной функции, а

также способствует снижению артериального давления, ассоциированного с ишемией плаценты и повышенной экспрессией sFlt-1. Поскольку процессы воспаления, активации системы комплемента, гиперкоагуляции и тромбообразования тесно взаимосвязаны, то успешная профилактика осложнений преэклампсии возможна при условии:

1. Раннего начала профилактики еще в фертильном цикле или, по крайней мере, с этапов, когда идут процессы имплантации бластоцисты и инвазии трофобласта – до завершения плацентации и окончательного становления плацентарного сосудистого русла;
2. Применения в качестве базового препарата низкомолекулярного гепарина, который в отличие от других, даже более современных, противотромботических препаратов обладает противовоспалительными, антикомплементарными эффектами.

Гипоперфузия плаценты, отмеченная еще в 1939 году Ernest Page в качестве главного фактора преэклампсии, до сегодняшнего дня рассматривается как основная причина преэклампсии. Однако в последние годы была предложена двухступенчатая модель преэклампсии Оксфордской группой (Oxford Group) и поддержана и развита Roberts:

1-й этап – снижение перфузии плаценты.

2-й этап – материнский ответ на снижение перфузии – активация материнских эндотелиальных клеток и развитие «материнского» синдрома в рамках преэклампсии.

В условиях гипоперфузии плаценты, возможно, в материнский кровоток высвобождаются факторы, которые и вызывают активацию эндотелиальных клеток и дисфункцию эндотелия. Примерно до 10 недель гестации эмбрион существует в условиях низкого содержания кислорода и питательных веществ, предоставляемых железами эндометрия. Примерно в 10 недель гестации материнские сосуды начинают кровоснабжать эмбриональную плаценту, так как межворсинчатое пространство васкуляризируется. Плацентарный цитотрофобласт реагирует на среду с

низким содержанием кислорода пролиферацией, а с последующим увеличением концентрации кислорода – снижением пролиферации и дифференцировкой до инвазивного фенотипа. Спиральные артерии, которые стандартно имеют мышечный слой, в результате агрессивной инвазии трофобласта теряют не только его, но и эндотелий, а также и внутренний эластический слой. Это изменение распространяется до внутренней трети миометрия. Такая глубина «разрушения» сосудов крайне важна для предотвращения последующего сокращения сосудов в ответ на гуморальные или нервные сигналы. В условиях преэклампсии некоторые сосуды подвергаются незначительному ремоделированию на уровне децидуального сегмента, а некоторые сосуды и вовсе не подвергаются ремоделированию. Морфологические изменения плаценты связаны в основном с ишемией плаценты при ранней преэклампсии и формированием участков с инфарктами. Плацентарные изменения при тяжелой преэклампсии и СЗРП очень похожи. Кроме того, форма плаценты при преэклампсии также может быть характерной. При нормальной беременности она в основном круглая, при преэклампсии – продолговатая. Barton предположил, что такие аномальные формы плаценты связаны со снижением эндоваскулярной инвазии. При «нормальной» инвазии трофобласта материнские спиральные артерии буквально «закупориваются» трофобластом на период времени, достаточный для ремоделирования сосудов и уменьшения скорости кровотока в межворсинчатом пространстве. Обычно инвазия наиболее выражена в центре плаценты и в меньшей – с удалением на периферию. По периферии, где инвазия меньше, ворсины повреждаются. Это происходит вследствие механических факторов и избыточных реакций оксидантного стресса. Некроз ворсинок по периферии способствует формированию круглой плаценты. В условиях генерализованного снижения «закупорки» трофобластом артерий в результате дефектов инвазии, некроз ворсин более выражен и способствует образованию необычных форм. Согласно этой гипотезе, более толстая плацента – ответ на повреждение клеточных колоний

и ворсинок высокой скоростью кровотока в нетрансформированных спиральных артериях. Гистологические изменения в плаценте при преэклампсии и внутриутробной задержке роста плода (ВУЗРП) также способствуют снижению перфузии. Чаще они обнаруживаются при ранней преэклампсии и ВУЗРП и включают усиление ветвления ворсинок. Предполагается, что большинство этих изменений связано с низкой оксигенацией, вторичной к гипоперфузии. Усиление ветвления ворсинок способствует увеличению площади поверхности для обмена. Это может быть реакцией адаптации на уменьшение доставки кислорода. Таким образом, гипоксия увеличивает морфогенез ветвления. На роль связующего звена от плаценты к материнскому кровотоку среди других возможных факторов основные претенденты – синцитиотрофобластные микрочастицы (СТБМ), которые могут быть вовлечены в патогенез преэклампсии. Оказалось, что СТБМ были увеличены при преэклампсии и в основном при тяжелых формах, но не при ВУЗРП. Это косвенно подтверждает роль этих частиц в материнском синдроме при преэклампсии. Преэклампсия ассоциирована с высокими концентрациями циркулирующей бесклеточной фетальной ДНК (бфДНК) в материнской плазме. Кроме того, более высокие концентрации бфДНК чаще обнаруживаются у беременных с тяжелой преэклампсией, чем у пациенток с ВУЗРП (изолированной) и в контрольной группе. Материнская бесклеточная ДНК также увеличена при преэклампсии и является показателем повреждения материнских тканей. В условиях плацентарной гипоксии при преэклампсии высвобождается аденозинтрифосфат, и его распад увеличивается, уровень аденозина также выше при тяжелых формах преэклампсии, но не при ВУЗРП. Основными причинами высвобождения СТБМ считаются апоптоз и некроз. При этом для преэклампсии больше характерен некроз и СТБМ в результате избыточного некроза. Некротические СТБМ, в отличие от апоптотических, вызывают воспалительные реакции в эндотелии материнских сосудов, тем самым внося свой вклад в патофизиологию преэклампсии. Апоптотические СТБМ

обнаруживаются и ВУЗРП. Huppertz предположил, что увеличение СТБМ при преэклампсии связано с очень ранним дефектом развития синцитиотрофобласта, чего нет при ВУЗРП. Аномальная дифференциация синцитиотрофобласта приводит к избыточному некрозу и высвобождению некротического материала в материнский кровоток.

Как указывалось выше, понятие преэклампсии носит фенотипический характер и основывается на наличии нескольких клинических и лабораторных проявлений. Выбор артериального давления и протеинурии считается чисто историческим и не отражает патофизиологии происходящих процессов. В то же время попытки связать патогенез преэклампсии только с нарушением ремоделирования спиральных сосудов с уменьшенной доставкой питательных веществ и кислорода также сомнительны, хотя, безусловно, в патогенезе преэклампсии 1-й этап нарушений имеет место, но при ВУЗРП без преэклампсии также снижен «приток» питательных веществ к плоду.

ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ.

Заболеваемость острой почечной недостаточностью (ОПН) во время беременности характеризуется двумя пиками. Первый пик наблюдается в I триместре и обусловлен септическими абортами, а второй пик связан с осложнениями в конце беременности и после родов, включая преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты (ПОНРП), эмболию околоплодными водами, послеродовые кровотечения. К факторам ОПН относятся как состояния, не зависящие от беременности, ухудшение течения сопутствующих заболеваний (волчаночного нефрита, диабетической нефропатии, хронического интерстициального нефрита, хронического гломерулонефрита во время беременности), так и причины, непосредственно связанные с беременностью: преэклампсия, HELLP-синдром, острая жировая дистрофия печени, ОПН в послеродовом периоде. Почечную

недостаточность классифицируют следующим образом: преренальная, ренальная и постренальная. Преренальная почечная недостаточность в основном обусловлена состояниями, связанными с гиповолемией (включая кровотечения, низкий сердечный выброс вследствие хронической или острой сердечной недостаточности, патологии клапанов сердца, нарушений ритма сердца, тампонады сердца), системной вазодилатацией (при сепсисе, анафилактическом шоке), ДВС-синдромом. Клинически ОПН характеризуется внезапным снижением функции почек, быстрым нарастанием азотемии, что не всегда сопровождается олигурией. В целом к критериям диагноза ОПН относятся повышение уровня креатинина минимум на 0,5 мг/дл, увеличение уровня азота мочевины на 10 мг/дл и/или снижение объема выделяемой мочи до 400 мл/сут и менее. В качестве причины ренальной почечной недостаточности во время беременности прежде всего стоит выделить острый тубулярный некроз, который обычно связан с острыми ишемическими процессами или токсическими воздействиями. Во время беременности острый тубулярный некроз в основном развивается из-за таких осложнений, как кровотечения, отслойка плаценты, эмболия околоплодными водами и задержка плода в полости матки после его антенатальной гибели, что чаще всего является осложнениями преэклампсии той или иной степени тяжести. Не исключено возникновение тубулярного некроза и в связи с применением нефротоксичных препаратов (например, гентамицина, в частности при пиелонефрите). Еще одной причиной ренальной почечной недостаточности во время беременности может быть кортикальный некроз. Последний обуславливается многими факторами, ведущим из которых выделяют ПОНРП; кроме того, это осложнение может развиваться при тяжелых формах гестоза, септических абортах. Патогенез кортикального некроза не до конца ясен, однако предполагается, что причина его состоит в начальном спазме на уровне гломерул. Это приводит к возникновению периферических ишемических повреждений, тромбоза в некротизированных артериях и к коагуляционному некрозу в корковом

веществе почек. Предполагается также, что основную роль при этом играет коагулопатия. Вероятно поэтому риск кортикального некроза при беременности выше по сравнению с общей популяцией. Клинически его проявления сходны с симптомами острого тубулярного некроза. Правильно установить диагноз позволяет только реновазография или биопсия. Специфическое лечение отсутствует. Гестоз ассоциируется с характерными изменениями почек, которые наиболее часто описывают как гломерулярный эндотелиоз. Эндотелиальная дисфункция и тотальная вазоконстрикция приводят к ишемизации почек, возникновению протеинурии и снижению СКФ. ОПН, сопровождающая тяжелые формы гестоза, обычно характеризуется тубулярным некрозом, однако возможно также прогрессирующее поражение почек с формированием кортикального некроза. Пациентки с гестозом, для которых характерно снижение ОЦК вследствие вазоконстрикции и гемоконцентрации, крайне чувствительны к объемным сдвигам, которые могут быть связаны с неадекватным применением диуретиков, акушерскими кровотечениями. Для преэклампсии характерна селективная вазоконстрикция почечных сосудов, поэтому перегрузка объемом может приводить к гиперволемии и отеку легких. Острая жировая дистрофия печени представляет собой редкое осложнение беременности, развивающееся с частотой приблизительно 1:13000 родов, которое характеризуется тошнотой, рвотой, печеночной недостаточностью, желтухой, энцефалопатией, почечной недостаточностью, ДВС-синдромом. Причины развития почечной недостаточности при этом осложнении беременности до конца не выяснены. Гистологически наблюдается тубулярный некроз. С патогенетической точки зрения, ОПН при этом ассоциируется с микроангиопатическим гемолизом, который также характерен для HELLP-синдрома, тяжелых форм гестоза и идиопатической послеродовой почечной недостаточности. Послеродовая почечная недостаточность представляет собой крайне редкое, но тяжелое осложнение. Обычно ее наблюдают после родов в течение короткого времени или 3

месяцев после родов. Беременность, как правило, протекает нормально, однако затем внезапно развивается олигурия. При этом давление поначалу обычно бывает нормальным, возможно появление гриппоподобных симптомов, однако затем характерны выраженная артериальная гипертензия, тромбоцитопения, ДВС-синдром и гемолитическая анемия. Заболевание быстро прогрессирует и ассоциируется с высокой летальностью, составляющей до 60-70%. При гистологическом исследовании основным показателем считается тромботическая микроангиопатия в капиллярах гломерул и прилежащих артериолах. В просвете капилляров наблюдаются тромботические изменения, вероятнее всего, вследствие ДВС-синдрома, а в прилежащих канальцах – очаги фокальной регенерации как ответ на ишемические повреждения. С использованием иммунофлюоресценции было выявлено отложение компонентов комплемента и IgG в гломерулах. Причина этого осложнения не ясна. С точки зрения структурных изменений, послеродовая почечная недостаточность напоминает гемолитико-уремический синдром, тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру и склеродермию, а также нарушения, которые относятся к тяжелой нефропатии. Тем не менее время развития этого осложнения, его связь с беременностью, крайне плохой прогноз и фокальное распределение гистологических изменений в почках выделяют как отличительные черты. Учитывая роль ДВС-синдрома в возникновении этой патологии, патогенетически обосновано при лечении этого состояния применять гепарин. Другими причинами ОПН во время беременности могут быть тромботическая микроангиопатия и гемолитико-уремический синдром, которые требуют дифференциального диагноза с HELLP-синдромом. При данных патологиях в качестве лечения необходимо применять плазмаферез. Пострениальная почечная недостаточность обусловлена обструкцией мочевыводящих путей. Хотя это мало характерно во время беременности, эту причину почечной недостаточности следует исключать в первую очередь в связи с тем, что ее можно просто устранить с связи с быстрой обратимостью

почечной недостаточности при разрешении обструкции. Почечная недостаточность, требующая проведения гемодиализа, обычно является показанием для завершения беременности. При подострой почечной недостаточности и при жизнеспособном плоде рекомендуется поддерживать концентрацию мочевины на уровне 50 мг/дл для того, чтобы предотвратить неблагоприятное влияние на плод, связанное с уремией.

Традиционно женщин с хроническими заболеваниями почек относят к группе высокого риска, как по развитию акушерских осложнений, так и по прогрессирующему ухудшению функции почек. Обычно фертильность у женщин, находящихся на постоянном диализе, снижена. Однако фертильность быстро восстанавливается после трансплантации почки. Эти женщины относятся к особой группе риска в связи с необходимостью продолжения иммуносупрессивной терапии во время беременности и вследствие свойственного им повышенного риска развития инфекционных осложнений. Следует учитывать не только влияние беременности на течение хронической почечной недостаточности (ХПН), но и влияние ХПН на развитие осложнений беременности. Пациенток с ХПН обычно относят к группе высокого риска по развитию таких акушерских осложнений, как гестозы, эклампсия, ПОНРП, анемия, преждевременные роды. У некоторых пациенток с ХПН беременность сопровождается значительным снижением функции почек. Прогноз зависит прежде всего от состояния почек на момент зачатия, наличия сопутствующих патологий, таких как артериальная гипертензия и протеинурия. При легкой степени ХПН функция почек обычно не страдает. В целом же в большинстве случаев ХПН протекает клинически бессимптомно и характеризуется лишь лабораторными изменениями. Причины прогрессирования почечной недостаточности во время беременности не совсем ясны. В частности, плохим прогностическим фактором является артериальная гипертензия. Почечная недостаточность во время беременности часто сопровождается инфекциями мочевыводящих путей, что также ухудшает прогноз. Кроме того, протеинурия всегда

возрастает у пациенток с почечной недостаточностью. При этом частота присоединения гестоза достигает 25-30%. За исключением волчаночного нефрита, причина ХПН не влияет на прогноз во время беременности. Выделяют три состояния, течение которых может ухудшиться во время беременности: это IgA-нефропатия, мембранопролиферативный гломерулонефрит и нефропатия, обусловленная пузырно-мочеточниковым рефлюксом. Если ранее предполагалось, что диабетическая нефропатия во время беременности не прогрессирует, то сегодня ухудшение функции почек выявлено у 45% пациенток. Как и при других причинах почечной недостаточности, ведущее прогностическое значение имеет функция почек до наступления беременности. В целом в большинстве случаев функция почек при диабетической нефропатии адекватно приспособливается к беременности. Однако у таких пациенток повышен риск инфекционных осложнений и тяжелых форм гестоза. Обычно жизнеспособность детей у женщин с почечной недостаточностью достаточно велика и достигает 95%, однако риск преждевременных родов и потери плода увеличивается даже при умеренно выраженной почечной недостаточности.

Волчаночный нефрит представляет собой, пожалуй, самое тяжелое осложнение системной красной волчанки (СКВ), определяющее исход как для матери, так и для плода. Он является одной из самых частых причин почечной недостаточности у женщин детородного возраста. Обострения наблюдаются примерно у половины пациенток, однако риск их снижается, если длительность ремиссии до наступления беременности превышает 6 месяцев. При прогрессировании волчаночного нефрита частота потерь плода достигает 50%. К факторам риска ухудшения функции почек относится наличие волчаночного антикоагулянта, поэтому скрининг на АФА у пациенток с СКВ, планирующих беременность, обязателен. При прогрессирующем ухудшении функции почек и/или развитии выраженной артериальной гипертензии рекомендуется прерывание беременности/досрочное родоразрешение. С современных позиций подходы

к лечению нефрита при СКВ включают назначение высоких доз преднизолона и цитостатиков (наиболее эффективная схема – преднизолон+циклофосфан) в режиме пульс-терапии. Применение циклофосфана во время беременности в связи с выраженным тератогенным действием противопоказано, кроме того, беременность может приводить к усугублению течения волчаночного нефрита. Беременные с волчаночным нефритом представляют собой группу повышенного риска по развитию гестоза и осложнений со стороны плода (СЗРП). Крайне важно проведение дифференциальной диагностики между обострениями СКВ и развитием волчаночного нефрита и преэклампсией. При подозрении на прогрессирующее поражение почек во время беременности у пациенток с СКВ прежде всего следует ориентироваться на уровень креатина, эритроцитурию и цилиндрурию, а не на протеинурию, которая может отражать увеличение нагрузки на почки во время беременности. При прогрессирующем ухудшении функции почек терапия выбора – применение высоких доз глюкокортикоидов, симптоматическая антигипертензивная терапия и по возможности скорейшее родоразрешение.

Дифференциальная диагностика преэклампсии и волчаночного нефрита

Преэклампсия	Волчаночный нефрит
Протеинурия	Протеинурия, гематурия, цилиндрурия, повышение уровня креатинина в крови. Другие проявления СКВ (кожные, суставные)
Повышение активности системы комплемента	Лабораторные признаки активности СКВ (антиядерные антитела, снижение активности комплемента)

В настоящее время активно изучаются механизмы поражения почек в рамках антифосфолипидного синдрома (АФС). Почки, как известно, - одни из основных органов-мишеней для АФА, что, по-видимому, связано с тем, что почки, как и мозг, чрезвычайно богаты фосфолипидами. А поскольку

АФС был впервые описан у пациентов с СКВ, то и исследования в основном были сфокусированы скорее на гломерулонефите, опосредованном действием иммунных комплексов, нежели на сосудистых повреждениях почек, которые рассматривались как вторичное к гломерулонефриту явление. Кроме того, пациентам с АФС (часто проявляющимся тромбоцитопенией и тяжелой гипертензией) редко проводилась биопсия почек в связи с высоким риском осложнений процедуры, что не давало возможность оценить характер морфологических изменений в почках при АФС. Тем не менее в последние годы в связи с успехами в понимании патогенетических механизмов АФС стало ясно, что поражение сосудов как большого калибра (артериальных и венозных), так и интрапаренхиматозных артерий и микрососудов играют важнейшую роль в клинике почечных расстройств.

Поражение почечных сосудов при АФС

Сосудистые поражения	Клинические проявления
Поражение почечной артерии (ствол или бифуркация). Тромбоз/окклюзия/стеноз.	Реноваскулярная гипертензия (тяжелая). Инфаркты почек (боли, гематурия).
Тромбоз гломерулярных капилляров, способствующий гломерулосклерозу	Формирование почечной недостаточности
Почечная тромботическая микроангиопатия (гломерулярные капилляры, восходящие артериолы и интерлобулярные артерии) с/без фокальным диффузным некрозом (кортикальный некроз)	Системная гипертензия (обычно тяжелая). Почечная недостаточность (от средней выраженности до тяжелой). Протеинурия (от средней до нефротического синдрома). Кортикальная атрофия

Тромбоз почечной вены (односторонний или двусторонний)	Почечная недостаточность.
--	---------------------------

Повреждение ствола почечной артерии было описано у людей молодого и среднего возраста при первичном АФС и АФС на фоне СКВ. В клинической практике тяжелая системная гипертензия, боли в области почек, гематурия и почечная недостаточность – чаще всего проявление вовлечения сосуда большого калибра у пациентов с АФС. При ангиографии обнаруживается поражение почечных артерий (стеноз и/или тромбоз), иногда билатеральное. Роль почечных артерий в этиологии гипертензии была доказана на примере пациентов, у которых нефрэктомия или ангиопластика дали положительный результат. Вследствие полной окклюзии левой почечной артерии у пациентов с АФС наблюдались реноваскулярная гипертензия и вторичный гиперальдостеронизм. После нефрэктомии наступила нормализация АД и исчезновение признаков гиперальдостеронизма. Тромбоз почечных сосудов – частое осложнение нефротического синдрома независимо от этиологии. Впервые тромбоз сосудов почек был рассмотрен при СКВ. В 1984 г. Р. Ашерсон описал два случая венозных тромбозов у пациентов с пролиферативным гломерулонефритом и нефротическим синдромом, ассоциированным с волчаночным антикоагулянтом. Mintz показал, что тромбозы почечных вен и/или тромбоз нижней полой вены у пациентов с СКВ встречались чаще при наличии нефротического синдрома и/или тромбофлебита.

В последних исследованиях по АФС были суммированы наблюдения по внутрпочечной васкулопатии и подтверждена ее взаимосвязь с АФС. В 1989 г. Kleinknecht описал 5 таких случаев (произошедших у пациентов с АФС), два из которых представляли собой тромботическую микроангиопатию и тяжелую кортикальную ишемию. Гистологические исследования показали наличие артериолярных тромбов, тромбоз гломерулярных капилляров и/или ишемию гломерул. Piette описал также 5 пациентов с АФС (в основном СКВ-ассоциированным), у которых развилась тяжелая или злокачественная

гипертензия в отсутствие пролиферативного гломерулонефрита. Гистологически у всех них отмечались ишемия гломерул, внутривисочечные артериальные или артериоларные тромботические поражения или фиброз интимы. Подобные анатомические проявления описал Leaker при биопсии почек у 3 человек с АФС на фоне СКВ, у которых наблюдалось прогрессирование почечной дисфункции при отсутствии гипертензии и пролиферативного нефрита. У этих пациентов были также обнаружены тубулоинтерстициальные поражения. Аналогичные данные получили и у других пациентов с СКВ, включая один случай массивной протеинурии. Amigo описал схожие проявления у пациентов с первичным АФС: у 5 из 20 больных наблюдалась тромботическая микроангиопатия, при этом у двоих в конечном счете развилась III стадия почечной недостаточности. Иммунофлюоресцентное исследование показало наличие фибрина в тромбах и отсутствие гломерулярных или артериальных иммунных депозитов. Схожие поражения отметили в 1988 г. Kincaid-Smith и соавт. при нефропатии у беременных. Эти авторы представили заключения гистологического исследования почек 12 пациенток с циркуляцией АФА (из них у 4 была СКВ) и развитием тромботической микроангиопатии во время беременности. Гистологическое исследование показало наличие фибриновых тромбов в гломерулярных капиллярах, артериолах и междолевых артериях. Электронное микроскопическое исследование подтвердило наличие тромботической микроангиопатии. В 1999 г. Nochi завершил пятилетнее наблюдение за 16 пациентами с первичным АФС и сосудистой нефропатией. Гистологическая характеристика изменений при этом включала при этом наличие вазоокклюзионных поражений мелких сосудов с фиброзной гиперплазией интимы междолевых артерий, наличием реканализирующих тромбов в артериях и артериолах и кортикальную атрофию. Клинически синдром проявлялся в виде системной гипертензии, протеинурии и гематурии. Случаи инфаркта почек при АФС были описаны многими исследователями. Наличие старых или «молчащих» инфарктов иногда

выявляется при проведении КТ брюшной полости. Механизм возникновения инфарктов почек при АФС связывают с тромбозом *in situ* ствола или ветвей почечной артерии, осложненным стенозом ствола почечной артерии (или эмболией), источником которой способны выступать пораженные сердечные клапаны. Инфаркты почек могут быть также обусловлены случаями системной гипертензии при АФС, тяжелой при первоначальных проявлениях и отсутствующей спустя несколько месяцев. Преэклампсия на фоне хронической гипертензии диагностируется, когда у беременной с хронической гипертензией развиваются клинические проявления преэклампсии после 20 недели беременности. Тем не менее из всех определений, существующих до настоящего времени, наиболее удачным представляется следующее: преэклампсия – гестационная гипертензия с впервые выявленной материнской почечной, печеночной, гематологической и неврологической дисфункциями и/или синдромом задержки роста плода (СЗРП).

ВЫВОДЫ.

Учитывая все вышесказанное, становится понятным важность изучения патогенеза развития такого грозного осложнения беременности как преэклампсия, вследствие вовлечения в патологический процесс жизненно важных органов и систем (сердце, почки, печень, центральная нервная система). В свете последних исследований патологические процессы в этих органах не ограничены лишь периодом гестации и оказывают влияние на последующее здоровье и качество жизни матери и рожденного ей ребенка. С пониманием происходящих процессов, возможно, будут найдены средства и методы этиотропной и/или хотя бы патогенетической терапии, а не только симптоматической, что имеет место в большинстве случаев в настоящее время. С пониманием механизмов развития гестоза и успешной его терапии возможно снижение частоты других акушерских осложнений, которые также в большинстве случаев грозят потерей здоровья, а иногда и жизни, беременным женщинам и их детям. Это осложнения, частота которых напрямую коррелирует с наличием гестоза и степенью его тяжести, - преждевременные роды, ПОНРП, массивные кровотечения в третьем и раннем послеродовом периодах. В связи неполнотой знаний о причинах и механизмах развития преэклампсии не только в ее классической форме (артериальная гипертензия, протеинурия, отеки), но и более редких форм (HELLP-синдром, острый жировой гепатоз беременных, микроангиопатические синдромы), будущие исследования должны ответить на множество вопросов:

1. Преэклампсия и HELLP-синдром – самостоятельные заболевания или «маски» других синдромов и/или болезней?
2. Ранняя и поздняя преэклампсия – разные заболевания?
3. Преэклампсия без и с СЗРП – разные болезни?

4. Что скрывается за преэклампсией: самостоятельное заболевание или манифестация ранее скрытых процессов, происходящих в организме женщины?

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Макацария А.Д., Червеняк Ф.А., Бицадзе В.О. Беременность высокого риска. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2015. – с. 548-559, 566-597.
2. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Радзинский В.Е. Акушерство. Национальное руководство. – М.:ГЭОТАР-Медиа, 2015. – с. 436-472, 264-281.
3. Шишкин А.Н., Мазуренок С.О. Болезни почек. Диагностика и лечение. – Издательство СПбГУ, 2004.
4. Клинические протоколы ведения пациентов по специальности «Акушерство и гинекология». Часть 2./Под ред. И.Е. Зазерской. – СПб.: Эко-Вектор, 2016.