

Алексеева Мария Владимировна

Преэклампсия у пациенток с хронической болезнью почек:
частота развития и особенности течения

3.1.18. Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена на кафедре внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В. С. Моисеева Медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Научный руководитель: Козловская Наталья Львовна, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Прокопенко Елена Ивановна, доктор медицинских наук, профессор кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского»

Никольская Ирина Георгиевна, доктор медицинских наук, учёный секретарь ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени академика В.И. Краснопольского»

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Защита состоится «13» февраля 2025 г., в 13:00 часов на заседании диссертационного совета ПДС 0300.004 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61, ФГБУЗ КБ им. В.В. Виноградова)

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале УНИБЦ (Научная библиотека) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Автореферат разослан «__» _____ 2024 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета ПДС 0300.004,
доктор медицинский наук, профессор

Сафарова Айтен Фуад кызы

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Во всем мире ежегодно 10 - 15% всех случаев материнской смертности (по меньшей мере 70 000 смертей) [Kassebaum N. J. и соавт., 2015] и 500 000 внутриутробных смертей [Rana S. и соавт., 2019], связаны с преэклампсией (ПЭ) и эклампсией. Несмотря на то, что ПЭ была описана Гиппократом ещё в античности, частота её развития не имеет тенденции к снижению [Kassebaum N. J. и соавт., 2015], а гарантированных методов профилактики и медикаментозного лечения до настоящего времени не разработано [Cormick G. и соавт., 2016].

Хроническая болезнь почек (ХБП) является весомым фактором риска развития ПЭ [Bartsch E. и соавт., 2016; Zhang J.J. и соавт., 2015; Sukainah A. и соавт., 2022]. Однако диагностика ПЭ у пациенток с ХБП затруднена из-за сходства клинических проявлений ПЭ и прогрессирующего почечного заболевания (в первую очередь – гломерулонефрита), таких, как артериальная гипертония (АГ), протеинурия (ПУ) и нарушение азотовыделительной функции почек [Piccoli G.V. и соавт., 2016]. Ещё в 1996 году когортное исследование показало, что стандартные диагностические критерии ПЭ не могут быть применены к 75% пациенток с ХБП [Roberts M. и соавт., 1996], хотя ПЭ осложняет течение беременности у 20-75% женщин в подобных случаях [Piccoli G.V. и соавт., 2015; Williams D. и соавт., 2008; Wiles K. и соавт., 2020]. ПЭ, развившаяся у пациенток с ХБП, как и у пациенток с хронической артериальной гипертонией (ХАГ), определяют термином «наслоившаяся» или «наложенная» ПЭ («superimposed preeclampsia» в англоязычной литературе) [Brown M.A. и соавт., 2018; Wiles K и соавт., 2019]

За последние 20 лет (2000 - 2020 гг.) средний возраст матери при рождении первенца в нашей стране возрос с 25,8 до 28,8 лет [РОССТАТ 2021; Архангельский В.Н. 2020]. Увеличение возраста рожениц обуславливает большой груз сопутствующих общепопуляционных соматических заболеваний и состояний (ожирение, АГ, ХБП, сахарный диабет (СД)), способных повлиять на течение и исходы беременности. В 2021 году убыль населения РФ превысила 1 миллион человек (1043341 чел.) [РОСТАТ 2022, дата обращения 11.04.23]. При сложившейся демографической ситуации актуальна тенденция к сохранению беременностей, в том числе – высокого риска акушерских осложнений, что последовательно предполагает увеличение частоты ПЭ.

Изучение механизмов патогенеза ПЭ продолжается. Некоторые авторы сходятся в том, что при тяжёлой ПЭ и HELLP-синдроме важное значение имеет нарушение функционирования системы комплемента [Palomo M. и соавт., 2019; Burwick R.M. и соавт., 2018], и даже описывают успешное применение комплемент-блокирующей терапии в лечении HELLP-синдрома [Burwick R.M. и соавт., 2013], хотя вопрос о роли комплемента в патогенезе ПЭ, как и возможность применения комплемент-блокирующей терапии при этом осложнении, остаётся предметом обсуждения.

Степень разработанности темы

Особенности клинических проявлений «наложенной» ПЭ у пациенток с ХБП в настоящее время не описаны, а общепризнанные критерии ПЭ для пациенток с ХБП отсутствуют [Brown M.E. и соавт., 2018]. Установлено, что наряду с АГ и

ПУ > 1 г/сут., степень почечной дисфункции служит фактором риска акушерских осложнений и неблагоприятного почечного прогноза. [Wiles K. и соавт., 2020; Bharti J. и соавт., 2016; Piccoli G.V. и соавт., 2015; Никольская И.Г. и соавт., 2015]. Результаты некоторых исследований [Wiles K. и соавт., 2020; Демьянова К.А. и соавт., 2021] указывают на то, что отсутствие физиологического ответа почек на беременность может рассматриваться как дополнительный фактор риска развития этих осложнений. Однако подобных исследований недостаточно для окончательного заключения.

Исследования по оценке уровня мембрано-атакующего комплекса (МАК) в сыворотке крови у пациенток с ПЭ демонстрируют неоднозначные результаты: в одних исследованиях уровень МАК был значительно повышен у пациенток с ПЭ [Burwick R.M. и соавт., 2013; 2019, Yonekura Collier A.R. и соавт., 2019], в других – был сопоставим с контрольной группой (пациентки с АГ или без ПЭ) [Lynch A.M. и соавт., 2010; Agostinis C. и соавт., 2016; Wiles K. и соавт., 2020].

Назначение препаратов ацетилсалициловой кислоты (АСК), начиная с 12-16 нед. беременности, показало свою эффективность в профилактике ранней ПЭ (развившейся до 34 недели гестации) у пациенток с высоким риском её развития [Rolnik D. L. и соавт., 2016; Roberge S. и соавт., 2019; Duley L. и соавт., 2019]. Углубленный анализ исследования Rolnik D. L. 2016 показал, что у женщин с ХАГ снижения частоты ранней ПЭ не наблюдалось [Rolnik, D. L. и соавт., 2017], а количество включённых в исследование пациенток с ХБП не указывалось. Единственная работа, посвящённая прицельному изучению эффективности препаратов АСК у пациенток с ХБП [Wang M. и соавт., 2021] не выявила эффективности в отношении профилактики ранней ПЭ у исследуемых пациенток.

Цель исследования

Изучить частоту и особенности течения преэклампсии у пациенток с хронической болезнью почек, в том числе в условиях профилактики акушерских осложнений.

Задачи исследования

У пациенток с хронической болезнью почек:

- 1) Оценить частоту и выраженность физиологического ответа почек на беременность.
- 2) Оценить эффективность профилактического приёма препаратов ацетилсалициловой кислоты.

У пациенток с хронической болезнью почек и беременных женщин общей популяции с развившейся преэклампсией:

- 1) Сравнить сроки манифестации ПЭ и особенности клинических проявлений.
- 2) Проанализировать уровни периферического и центрального АД, динамику ПУ, сопоставив их с критериальными для ПЭ значениями.
- 3) Определить содержание мембрано-атакующего комплекса (МАК) комплемента в сыворотке крови.

Научная новизна

Впервые проведено сравнение клинико-лабораторных проявлений «наложенной» ПЭ у пациенток с ХБП и ПЭ у беременных женщин в общей популяции. Установлено, что пациентки с ХБП чаще развивают раннюю ПЭ, а срок её развития зависит от стадии ХБП.

Впервые отмечена высокая частота ПУ нефротического уровня и нефротического синдрома (НС) у пациенток с ХБП, осложнённой ПЭ, в несколько раз превышающая таковую при ПЭ в общей популяции. Нарушение маточно-плацентарного кровотока (НМПК) и острое повреждение почек (ОПП) наблюдается с сопоставимой частотой в обеих группах. Микроангиопатические осложнения беременности чаще наблюдаются в группе общей популяции. Изолированная тромбоцитопения и повышение уровня печёночных трансаминаз чаще встречаются среди других системных проявлений ПЭ у пациенток с ХБП.

Проанализировано наличие и выраженность физиологического ответа почек на беременность у пациенток с ХБП. Установлено, что у 78% пациенток с ХБП и развившейся ПЭ, независимо от стадии, физиологический ответ почек на беременность отсутствовал. Впервые продемонстрирована связь выраженности физиологического ответа с догестационным приёмом препаратов, ингибирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (ингибиторы РААС).

Впервые в отечественной клинической практике проведено исследование уровня МАК у пациенток с ПЭ, который оказался повышенным вне зависимости от наличия/отсутствия ХБП. Установлено, что максимальные значения МАК имелись у пациенток с микроангиопатическими осложнениями ПЭ.

Впервые в отечественной нефрологической практике оценена эффективность профилактического приёма препаратов АСК в отношении развития ранней ПЭ у пациенток с ХБП. Установлено, что своевременное (12-16 нед.) назначение препаратов АСК у пациенток с ХБП не влияло на срок развития ПЭ, но сопровождалось меньшей выраженностью ее проявлений.

Впервые проведено сравнение центрального аортального давления в острый период течения ПЭ между пациентками с ХБП и из общей популяции, которое оказалось сопоставимым в обеих группах.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость исследования заключается в выявлении отсутствия различий в степени активации комплемента при ПЭ у пациенток с ХБП и в общей популяции, а также в установлении максимальной активности комплемента при ПЭ, протекающей с клинико-лабораторными явлениями тромботической микроангиопатии (ТМА). Прояснение роли комплемента в развитии ПЭ даёт основания задуматься о применении комплемент-блокирующей терапии в лечении ПЭ. Практическая значимость заключается в описании особенностей ПЭ у пациенток с ХБП. Показано, что при имеющихся в большинстве случаев "классических" проявлений ПЭ, у пациенток с ХБП также отражаются черты её современного течения: у трети пациенток ПЭ протекала с несоответствием АД тяжести течения ПЭ. Выявлено, у пациенток с ХБП ПЭ протекает с большей частотой развития ПУ нефротического уровня и НС, сопоставимой с общей популяцией частотой ОПП и НМПК и меньшей частотой

развития микроангиопатических осложнений ПЭ. Показано, что отсутствие физиологического ответа почек на беременность присуще не только для пациенток с «продвинутой» ХБП, но и для ранних её стадий. Полученные данные о связи между выраженностью физиологического ответа почек на беременность в I триместре у пациенток с ХБП со сроком развития ПЭ, могут служить дополнительным фактором риска в отношении развития ранней ПЭ.

Положения, выносимые на защиту

1. У 78% пациенток с ХБП, развивших ПЭ, физиологический ответ почек на беременность отсутствовал. Степень снижения креатинина сыворотки (Скр) в I триместре беременности обратно коррелирует со сроком манифестации ПЭ [$r = -0,534$; $p = 0,018$]. Пациентки, получавшие до беременности нефропротективную терапию препаратами группы ингибиторов РААС, имеют более выраженное снижение Скр в I триместре, чем пациентки, не получавшие её ($p = 0,004$).

2. Своевременное назначение препаратов ацетилсалициловой кислоты (12-16 нед.) у пациенток с ХБП не влияет на срок развития ПЭ (ОШ = - 1,3 [95% ДИ 0,36 - 1,7] $p = 0,158$), но снижает частоту развития её жизнеугрожающих осложнений.

3. У пациенток с ХБП отмечается более частое развитие ранней ПЭ (59% vs 34%, $p=0,046$), а срок её манифестации зависит от догестационной стадии ХБП [$r = -0,483$; $p = 0,014$]. Пациентки с ХБП, имеющие ХАГ, демонстрируют тенденцию к более ранней манифестации ПЭ, чем пациентки с нормальным АД: 32 vs 34 нед. ($p=0,100$).

4. Атипичное течение ПЭ, проявлявшееся несоответствием АД тяжести течения ПЭ, демонстрирует треть пациенток с ХБП (33%) и четверть – в общей популяции (26%). Основным признаком ПЭ – артериальная гипертензия – отсутствовала у 11% беременных в группе с ХБП и у 5% – в общей популяции. Центральное давление в аорте прямо коррелирует с периферическим АД и не различается в подгруппах пациенток с ХБП и общей популяции. В рамках ПЭ ПУ нефротического уровня чаще развивается у пациенток с ХБП (55,6% vs 25%, $p = 0,012$), приводя к более частому развитию нефротического синдрома, чем в группе общей популяции (18,5% vs 4,6%, $p = 0,060$).

5. Пациентки с ПЭ, независимо от наличия или отсутствия ХБП, имеют повышенное содержание МАК комплемента в крови. Максимальные значения МАК обнаружены у пациенток с клинико-лабораторными признаками ТМА: 5345 [3487- 13169] мкЕд/мл vs 3933 [3057-4747] мкЕд/мл, соответственно ($p = 0,048$).

Внедрение в практику

Результаты исследования внедрены в практическую работу отделения патологии беременности Родильного дома ГБУЗ «ГКБ им А.К. Ерамишанцева» г. Москвы, а также научную работу и учебный процесс на кафедре внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им академика В.С. Моисеева ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы».

Степень достоверности результатов

Материалы исследования представлены на Конгрессе Европейской нефрологической ассоциации - Европейской ассоциации диализа и трансплантации

(ERA-EDTA), (Париж, 2022), Конгрессе Европейского общества по артериальной гипертензии (Афины, 2022), XVII Научно-практической конференции Российского диализного общества (Санкт-Петербург, 2022), VI Всероссийской конференция молодых терапевтов (Москва, 2023) и доложены на IX Международном молодёжном медицинском конгрессе (Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, 2022) и XIX Общероссийской конференции Российского диализного общества (Санкт-Петербург, 2024).

Апробация работы

Апробация работы проведена на расширенном заседании кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» и сотрудников ГКБ им. В.В. Виноградова г. Москвы 26 июня 2024 года.

Публикации

По результатам диссертации опубликовано 10 работ, в том числе 6 работ в журналах, индексируемых в базах данных Scopus/Web of Science, 3 работы в журналах из перечня РУДН/ВАК.

Личный вклад автора

Вклад автора заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования от теоретического обоснования и практической реализации поставленных задач (сбор анамнеза, оценка объективных данных, забор проб крови, статистическая обработка и анализ полученных данных) до обсуждения результатов в научных публикациях и их внедрения в практику.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 136 страницах, и включает в себя главы: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты, обсуждение, выводы и практические рекомендации. Работа иллюстрирована 17 таблицами, 16 рисунками и 4 клиническими наблюдениями. Список литературы включает 165 источников, из которых 18 – отечественных авторов.

Ограничения исследования

Ограниченный объем выборки ввиду малой частоты беременностей у женщин с ХБП, связанной, в том числе, с ограничениями, накладываемыми приказом МЗ РФ №736 от 03.12.2007. о противопоказаниях к беременности для пациенток с заболеваниями почек.

Сложность проведения суточных исследований: суточного мониторирования АД и сбора суточной мочи для оценки суточной экскреции белка у всех пациенток из-за развития у некоторых из них ургентного состояния, требующего пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии, а также экстренного родоразрешения.

Сравнение беременных пациенток с ХБП с беременными в общей популяции затруднено отсутствием данных о течении беременности у женщин в последней группе и отсутствием обязательного своевременного исследования у

них маркеров ПЭ, обусловленным трудностями логистики по рутинному исследованию ангиогенных факторов (sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF) у беременных женщин.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Исследование выполнялось на кафедре внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. академика В.С. Моисеева ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» на базе ГБУЗ «ГКБ им А.К. Ерамишанцева» г. Москвы.

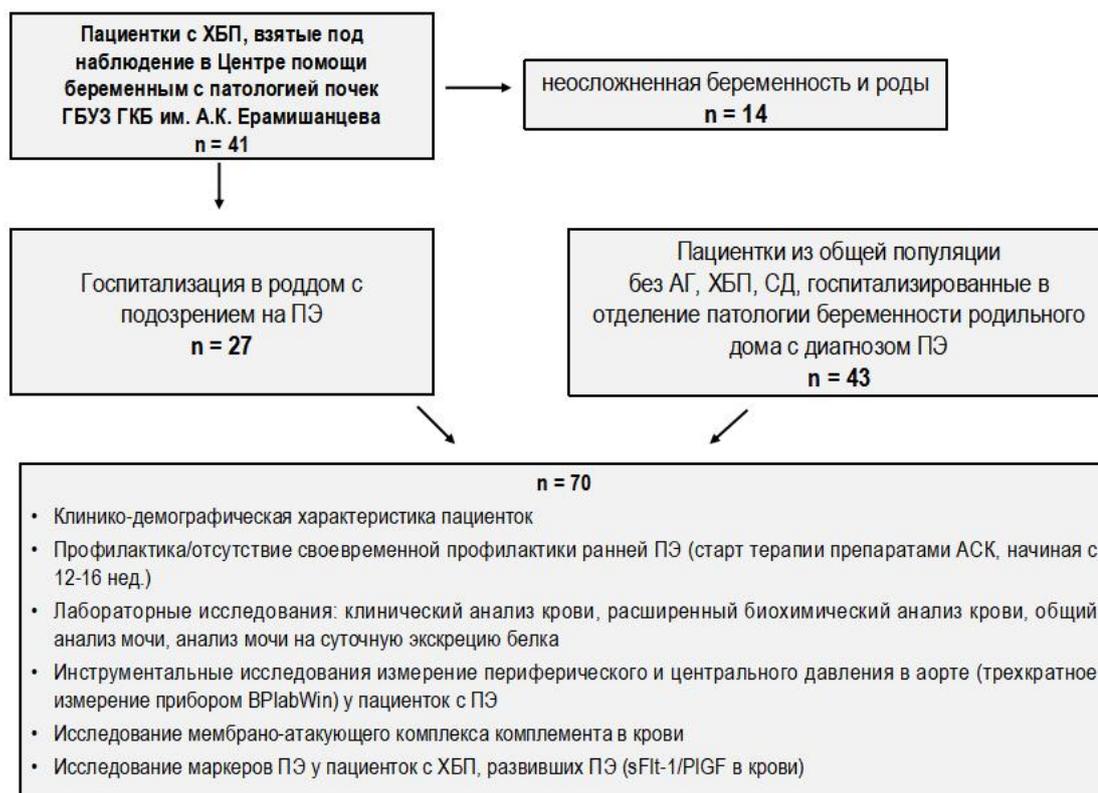


Рисунок 1 – Дизайн исследования

В проспективном когортном наблюдательном исследовании проанализировано течение ПЭ у 70 беременных женщин, 27 из которых – с установленным до беременности диагнозом ХБП, наблюдавшихся в Центре помощи беременным женщинам с патологией почек ГКБ им. А.К. Ерамишанцева г. Москвы, начиная с ранних сроков гестации, и 43 пациентки общей популяции, которые до беременности не имели в анамнезе АГ, ХБП, СД (Рисунок 1).

Критерии включения:

- беременные пациентки с ХБП любой стадии, наблюдающиеся амбулаторно или госпитализированные для планового или экстренного родоразрешения в родильный дом в связи с установленным диагнозом ПЭ.

-беременные пациентки без отягощённого соматического анамнеза (отсутствие в анамнезе АГ, СД, ХБП), госпитализированные для планового или экстренного родоразрешения в родильный дом в связи с установленным диагнозом ПЭ.

Критериями невключения являлись: многоплодная беременность, активный онкологический процесс, беременность, наступившая при использовании методов вспомогательных репродуктивных технологий.

Пациентки в группах по возрасту и паритету не различались (Таблица 1). Всем пациенткам проведено стандартное клиническое обследование с оценкой клинического и биохимического анализов крови, коагулограммы, общего анализа мочи, анализа мочи на суточную экскрецию белка.

Таблица 1– Клинико-демографическая характеристика пациенток с ПЭ

Показатель	ХБП (n=27)	Общая популяция (n=43)	p
Возраст, годы, (Me [IQR])	32 [28-35]	32 [25-36]	0,650
Возраст первобеременной, годы, (Me [IQR])	28 [26-33]	28 [21,7-34]	0,545
Первая беременность, n (%)	13 (48,1)	21 (48,8)	0,584
Отягощенный акушерский анамнез, n (%)	6 (22,2)	8 (18,6)	0,713
Ожирение (ИМТ >30), n (%)	2 (7,4)	10 (23,3)	0,087
Профилактика ПЭ (старт терапии препаратами АСК) с 12-16 нед.), n (%)	21 (77,8)	8 (18,6)	0,000
Терапия НМГ во время беременности, n (%)	13 (48,1)	0	0,000
ХАГ до беременности, n (%)	15 (55,6)	0	0,000
Гестационная АГ, n (%)	5 (18,5)	22 (51,1)	0,205
АГ впервые при ПЭ, n (%)	4 (14,8)	19 (44,1)	0,389

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; АСК – ацетилсалициловая кислота; НМГ – низкомолекулярные гепарины; ХАГ – хроническая артериальная гипертензия;

Из группы пациенток с ХБП половину – 14 (52%) наблюдаемых составили пациентки с ХБП 1 стадии, а ведущей причиной ХБП явился хронический гломерулонефрит (ХГН) (Таблица 2). Одной пациентке с ХБП 4 стадии, ввиду высоких показателей уровня мочевины, превышающем допустимые при беременности (17 ммоль/л), во избежание фетотоксичного воздействия мочевины на сроке 16 недель была начата заместительная почечная терапия гемодиализом.

Таблица 2 – Причины и стадии ХБП у беременных женщин с ПЭ

		Стадия ХБП, n					Итого n(%)	
		ХБП 1	ХБП 2	ХБП 3А	ХБП 3Б	ХБП 4		ХБП 5 (ГД)
Скр мкмоль/л., (M ± SD)		61±27	85±10	114±38	156±54	268	763	-
pСКФ (СКD- ЕPI) мл/мин., (M ± SD)		111±32	79±13	53±12	38±14	25	5	-
э т и о л о г и я , п	ХГН	9	0	2	0	0	0	11 (40,7)
	ХТИН	0	1	2	0	0	0	3 (11,1)
	ПБП	2	1	0	0	0	0	3 (11,1)
	Аномалия МВП	2	1	0	0	1	0	4 (14,8)
	ДН	0	0	2	1	0	0	3 (11,2)
	МКБ	1	0	0	0	0	0	1 (3,7)
	Неизвестной этиологии	0	0	0	1	0	1	2(7,4)
Итого, n (%)		14(51,8)	3(11,1)	6(22)	2(7,4)	1(3,7)	1(3,7)	27

Примечание: Скр – сывороточный креатинин; pСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; ХГН – хронический гломерулонефрит; ХТИН – хронический тубуло-интерстициальный нефрит; ПБП – поликистозная болезнь почек; МВП – мочевыводящие пути; ДН – диабетическая нефропатия; МКБ – мочекаменная болезнь

Стадии ХБП устанавливали на основании значений креатинина сыворотки (Скр) и показателей расчётной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) по формуле СКD EPI до зачатия, если таковые данные имелись. Функцию почек во время беременности оценивали по уровню Скр и его динамике. У пациенток с ХБП и известным догестационным значением Скр оценивали физиологический ответ почек на беременность, который определяли как снижение Скр в первом триместре беременности $\geq 10\%$ в сравнении с его показателем до зачатия.

У 21 из 27 (78%) женщин с ХБП до вступления в беременность или в I триместре беременности имелись АГ и/или ПУ > 0,3 г/сут и/или нарушение функции почек (СКр более 90 мкмоль/л) либо сочетание этих факторов (Рисунок 2).

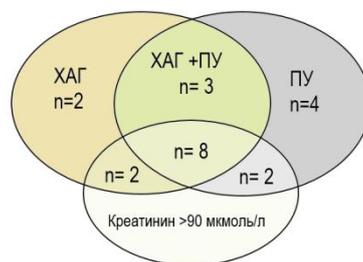


Рисунок 2 – Наличие АГ и/или ПУ и/или нарушения функции почек (СКр >90 мкмоль/л) у пациенток с ХБП

В зависимости от степени АГ, ПУ или признаков присоединения органной дисфункции выделяли ПЭ умеренную и тяжёлую.

Центральное давление в аорте измерялось путем трехкратного измерения валидированным оксисометрическим методом на приборе VPLab Vasotens (ООО «Петр Телегин», Нижний Новгород). Значения АД в аорте (САД, ДАД, ПД), индекс аугментации, в том числе нормализованный к ЧСС 75 уд./мин, рассчитывался автоматически.

Указанные клинические и лабораторные показатели регистрировали при госпитализации беременной женщины в роддом либо с подозрением на ПЭ, либо для проведения планового или экстренного родоразрешения.

Специальные методы исследования

Уровень МАК комплемента в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (HycultBiotech, Human Terminal Complement Complex Elisa Kit, НК328-01) исследован у 17 пациенток с ХБП и у 27 женщин из общей популяции. Исследование выполнялось в Институте биологии развития имени Н. К. Кольцова РАН при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант 22-15-00409) и финансировалось также в рамках Государственной программы фундаментальных исследований № 0088-2024-0009.

У 12 пациенток с ХБП в качестве дополнительного лабораторного маркера ПЭ исследовали уровни ангиогенного плацентарного фактора роста (Placental growth factor – PlGF), антиангиогенного фактора (растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 – sFlt-1) и их соотношение sFlt-1/ PlGF.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартными надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы». Все пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Статистический анализ данных проводился при помощи программы IBM SPSS Statistics Version 21. При описании количественных данных использовались следующие расчётные показатели: медиана, 25-й и 75-й квартили Me [25; 75%]

либо среднее арифметическое и стандартное отклонение в зависимости от соответствия данных нормальному распределению. Достоверность средних оценивали методом непараметрической статистики Манна-Уитни или с помощью Т-теста. При сравнении частотных показателей для оценки достоверности использовали критерий согласия χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера. Значимыми считали различия при $p < 0,05$; при $0,05 < p < 0,1$ констатировали тенденцию. Для выявления и оценки связей между исследуемыми показателями, применялся непараметрический корреляционный анализ по методу Спирмена. О силе и направленности связи судили по величине и знаку коэффициента регрессии r . Значимыми считали корреляции с $p < 0,05$. Переменные, для которых была продемонстрирована значимость межгрупповых различий, были включены в регрессионный анализ, где при помощи логистической или линейной регрессии определялось ОШ и 95 % ДИ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика пациенток с ХБП: Из наблюдавшихся в период выполнения исследования в Центре помощи беременным с патологией почек ГКБ им. А.К. Ерамишанцева 41 пациентки с ХБП у 27 (65%) развилась ПЭ.

У 18 пациенток с ХБП и известными значениями Скр до беременности, развивших ПЭ, исследован физиологический ответ почек на беременность, который констатирован только 4-х (22%) из них. Отмечена прямая корреляция между сроком развития ПЭ и степенью физиологического ответа почек на беременность ($r = 0,534$; $p = 0,018$). Пациентки, получавшие до беременности нефропротективную терапию препаратами группы ингибиторов РААС, имели более выраженное снижение Скр в I триместре, чем пациентки, не получавшие её (Рисунок 3). Выявлена значимая прямая связь между приёмом препаратов этой группы и выраженностью снижения Скр в I триместре ($r = 0,682$; $p = 0,001$).

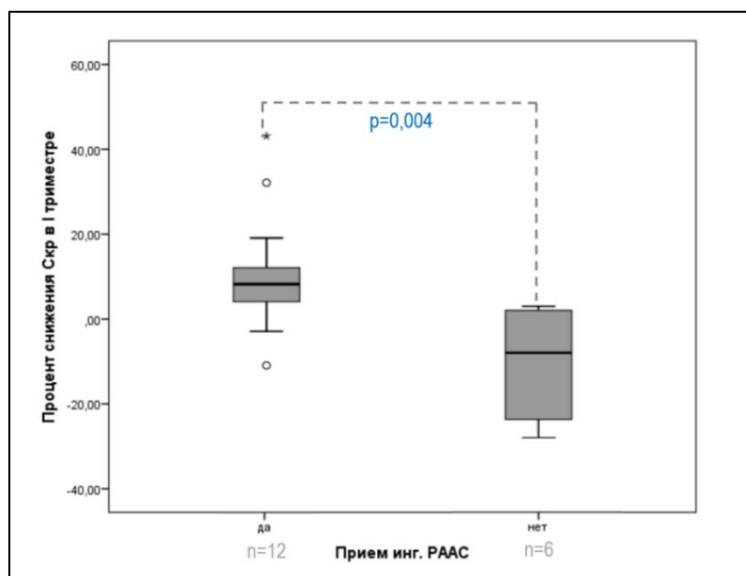


Рисунок 3 – Процент снижения креатинина сыворотки в I триместре у пациенток с ХБП, получавших и не получавших до зачатия нефропротективную терапию ингибиторами РААС

Примечание: Скр – сывороточный креатинин; инг. РААС – ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Характеристика сроков ПЭ и родов: В сравнении с пациентками общей популяции у пациенток с ХБП ПЭ развивалась на более раннем сроке: Ме 33 [31,4-36] нед. vs 36 [33-36,5] нед. ($p = 0,031$), а срок её манифестации обратно коррелировал со стадией ХБП ($r = - 0,483$; $p = 0,014$). При этом срок развития ПЭ у пациенток с 1-2 стадией ХБП был сравним с таковым у пациенток из общей популяции: 35 нед. vs 36 нед. соответственно ($p = 0,388$), тогда как у пациенток с продвинутыми стадиями ХБП отмечена тенденция к более ранней манифестации ПЭ: 33,6 [28-35] vs 36,2 [34,3-38] нед. ($p=0,062$). В целом, у пациенток с ХБП в 1,5 раза чаще развивалась ранняя ПЭ: в 16 (59%) vs 15 (34%) случаев ($p = 0,046$).

У пациенток с ХБП, имевших ХАГ, отмечена тенденция к более раннему развитию ПЭ, чем в её отсутствие: Ме 32,2 [28-35] нед. у пациенток с ХАГ и 34 [33-36,2] нед. у пациенток без ХАГ ($p=0,100$).

У пациенток общей популяции, имевших ГАГ, ПЭ манифестировала почти на 2 недели раньше, чем у пациенток без ГАГ, а Ме сроков развития ПЭ составила 34,2 [32,5-36,1] нед. vs 36 [34,5-37] нед. ($p=0,050$) соответственно.

Большая часть пациенток (78%) с ХБП с 12-16 нед. беременности получали профилактику ранней ПЭ препаратами АСК. Модель логистической регрессии показала, что приём препаратов АСК не был связан со сроком манифестации ПЭ (ОШ= - 1,3; 95% ДИ 0,36-1,7; $p = 0,158$).

В группе ХБП преобладала тяжёлая ПЭ, диагностированная в 17 (63%) случаях против 10 (37%) случаев умеренной ПЭ. В «общепопуляционной» группе тяжёлая ПЭ развивалась у 25 (58%) пациенток, умеренная – у 18 (42%).

Характеристика артериального давления у пациенток с ХБП: у большей половины пациенток с ХБП имела ХАГ, в процессе гестации у 5 женщин присоединилась ГАГ (Таблица 1). Присоединение ПЭ потребовало усиления антигипертензивной терапии (АГТ) 18 из 20 пациенток. У 4 женщин с ХБП АГ стало первым проявлением ПЭ, а у 3 (11,1%) женщин, имевших ХБП 1 стадии, ПЭ протекала атипично – весь период наблюдения АД не превышало 140/90 мм.рт.ст. В последнем случае имело место развитие ранней ПЭ, диагноз которой был установлен на основании сочетания нарастающей ПУ и дисбаланса ангиогенного соотношения (sFlt1/PlGF, среднее значение составило $128 \pm 68,8$) и был подтверждён быстрой положительной динамикой клинико-лабораторных показателей после родов.

У 3 женщин с продвинутыми стадиями ХБП – ХБП 3Б, ХБП 4 (ГД), ХБП5 (ГД) – ПЭ протекала с тяжёлой АГ, которая сохранялась, несмотря на применение комбинированной АГТ. Во всех трёх случаях ПЭ была ранней: 24 нед., 27 нед. и 27,4 нед. соответственно.

Характеристика артериального давления у пациенток общей популяции: До наступления беременности у пациенток этой группы отсутствовали данные о наличии АГ. Во время беременности ГАГ была выявлена у 22 (51,2%) женщин. Развитие ПЭ потребовало усиления АГТ всем этим пациенткам. У 19 (44,2%) женщин АГ была выявлена впервые в момент манифестации ПЭ. У двух пациенток, развивших HELLP-синдром и ОПП, на всем протяжении заболевания АД не превышало 120/80 мм.рт.ст.

При анализе клинического АД при поступлении цифры АД в группах ХБП и общей популяции значимо не различались как при умеренной, так и при тяжелой ПЭ (Таблица 3). Лучший ответ на АГТ имели пациентки с ХБП и умеренной ПЭ.

Таблица 3– Клинические значения АД у пациенток с ПЭ

		ХБП (n=27)	Общая популяция (n=43)	p
	мм.рт.ст. (Me [IQR])	При поступлении		
Умеренная	САД	143 [133 - 157]	148 [140- 154]	0,534
	ДАД	99 [89 - 102]	93 [89 -100]	0,239
Тяжёлая	САД	160 [143 - 178]	161 [146 - 176]	0,905
	ДАД	100 [87- 107,5]	96 [90 - 104]	0,681
		При антигипертензивной терапии		
Умеренная	САД	124 [118-130]	131 [127-144]	0,073
	ДАД	82 [77 - 89]	89 [81 - 94]	0,093
Тяжёлая	САД	143 [130 - 170]	135 [127-147]	0,107
	ДАД	90 [82-100]	91 [78 - 104]	0,804

Примечание: САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление;

Анализ значений центрального АД не выявил статистически значимой разницы между группами пациенток с ХБП и без ХБП. Показатели центрального аортального давления закономерно коррелировали с показателями периферического АД и в подгруппах не различались. Изолированного повышения ЦАД выявлено не было.

Характеристика поражения почек: У пациенток с ХБП ПУ до беременности или на ранних сроках беременности имелась у 17 (63%) женщин. В I триместре беременности у 10 пациенток ПУ превышала ≥ 1 г/сут. По мере развития беременности наблюдалось постепенное нарастание имеющейся ПУ, которая резко выросла в момент манифестации ПЭ.

В момент ПЭ у пациенток с ХБП отмечалась более выраженная ПУ и достоверно чаще развивалась ПУ нефротического уровня, чем у пациенток общей популяции ($p=0,012$), с тенденцией к более частому формированию НС: 18,5% vs 4,7% соответственно ($p=0,060$) (Таблица 4).

Таблица 4 – Характеристика ПУ у пациенток с ПЭ

		ХБП (n=27)	Общая популяция (n=43)	p
Умеренная	ПУ г/л, (Me [IQR])	1,0 [0,7 – 2,5]	0,3 [0,2 – 1]	0,104
	СПУ г/сут, (Me [IQR])	2,6 [0,7 – 2,9]	0,7 [0,3 – 1,46]	0,023
Тяжёлая	ПУ г/л, (Me [IQR])	2,1 [1,08 – 3,4]	1,9 [0,3 – 3]	0,750
	СПУ г/сут, (Me [IQR])	3,1 [2,16 – 5,25]	1,5 [0,47 – 4,4]	0,187
	ПУ > 3 г/сут (n, %)	15 (55,6)	11 (25,5)	0,012
	Нефротический синдром (n, %)	5 (18,5)	2 (4,7)	0,060

Примечание: ПУ – протеинурия; СПУ – суточная протеинурия;

У всех женщин с ХБП 3А и 3Б стадий по мере прогрессирования беременности имелось ухудшение функции почек (Рисунок 4), тогда как у пациенток с ранними стадиями ХБП средний показатель Скр оставался в пределах допустимых для беременности значений.

ОПП развилось у 4 из 8 женщин с ХБП продвинутых стадий (без включения женщин, получающих ГД) и у 4 из 13 пациенток с ХБП 1 ст., которые на момент постановки диагноза ПЭ имели Скр > 90 мкмоль/л, что, в соответствии с критериями, было интерпретировано как ОПП у пациентки с ХБП и ранее сохранной азотвыделительной функцией почек.

Острое нарушение азотывыделительной функции почек (без признаков ТМА и HELLP-синдрома) незначимо чаще наблюдалось в группе ХБП $n = 8$ (30%) vs 6 (14%) в группе общей популяции ($p=0,138$).

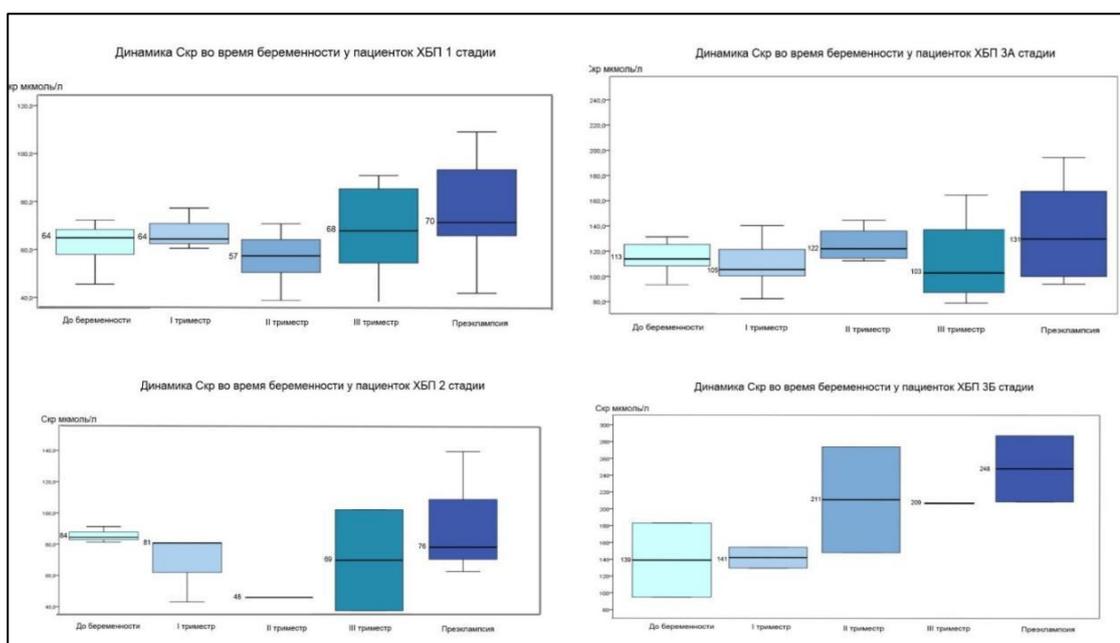


Рисунок 4 – Динамика Скр во время беременности у пациенток с ХБП, не получающих гемодиализ

Другие системные проявления ПЭ: В группе ХБП чаще выявлялись изолированное повышение печёночных трансаминаз и изолированная тромбоцитопения. Признаки НМПК незначимо чаще выявлялись у пациенток с ХБП в 12 (44,5%) случаях vs 13 (30%) у пациенток общей популяции ($p=0,295$) (Рисунок 5).

Развитие микроангиопатических проявлений ПЭ чаще наблюдалось у пациенток общей популяции и было представлено HELLP-синдромом у 8 женщин и у 2 – изолированными гематологическими признаками ТМА. В группе ХБП отмечен единственный случай HELLP-синдрома у пациентки с ХГН и ХБП 1 стадии.

У двух женщин с ТМА из общей популяции ПЭ осложнилась в одном случае – эклампсией, в другом – преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты. Подобные осложнения ПЭ у пациенток с ХБП отсутствовали.



Рисунок 5 – Системные проявления ПЭ

Примечание: НМПК – нарушение маточно-плацентарного кровотока; ОПП – острое повреждение почек; ТМА – тромботическая микроангиопатия; АГ – артериальная гипертония;

Специальные методы исследования

Маркеры ПЭ (sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF) исследованы у 12 пациенток с ХБП и ранней ПЭ. У пациенток с 1-2 стадиями ХБП ангиогенный коэффициент превышал референсные показатели для данных сроков беременности и в среднем составил 199 ± 58 . У пациенток с ХБП поздних стадий, при не вызывающем сомнений диагнозе ПЭ, ангиогенное соотношение определялось в референсных границах, в среднем составляя 14 ± 6 (таблица 5).

Таблица 5 – Показатели sFlt1, PlGF, sFlt1/PlGF у пациенток с ХБП, развивших раннюю ПЭ

	n	sFlt1 пг/мл, М ± SD	PlGF пг/мл, М ± SD	sFlt1/PlGF М ± SD
Ранняя ПЭ+ХБП 1-2	7	11329±1886	105±30	199±58
Ранняя ПЭ + ХБП 3А-5	5	3885±926	428±223	14±6

Примечание: sFlt1 – soluble fms-like tyrosine kinase-1 – растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1; PlGF – placental growth factor – плацентарный фактор роста;

Исследование МАК проведено у 44 пациенток с ПЭ: у 17 с ХБП и у 27 – из общей популяции. У пациенток обеих групп вне зависимости от срока развития, тяжести течения ПЭ и наличия или отсутствия ХБП, уровень МАК был выше референсных показателей (норма: < 2000 мкЕд/мл). В группе общей популяции отмечена тенденция к более высоким значениям МАК у пациенток с тяжёлой ПЭ: 4805 [3280-9594] мкЕд/мл vs 3202 [2813-4279] мкЕд/мл, ($p=0,054$), что обусловлено, по-видимому, более частым развитием микроангиопатических осложнений ПЭ в этой группе (изолированная ТМА без признаков поражения печени ($n=1$) и HELLP-синдром ($n=5$) (Рисунок 6).

У пациенток с тяжелой ПЭ и клинико-лабораторными проявлениями ТМА ($n=6$), уровень МАК был значимо большим, превосходя таковой у пациенток без ТМА ($n=37$): 5345 [3487-13169] мкЕд/мл и 3933 [3057-4747] мкЕд/мл соответственно ($p=0,048$) (Рисунок 7).

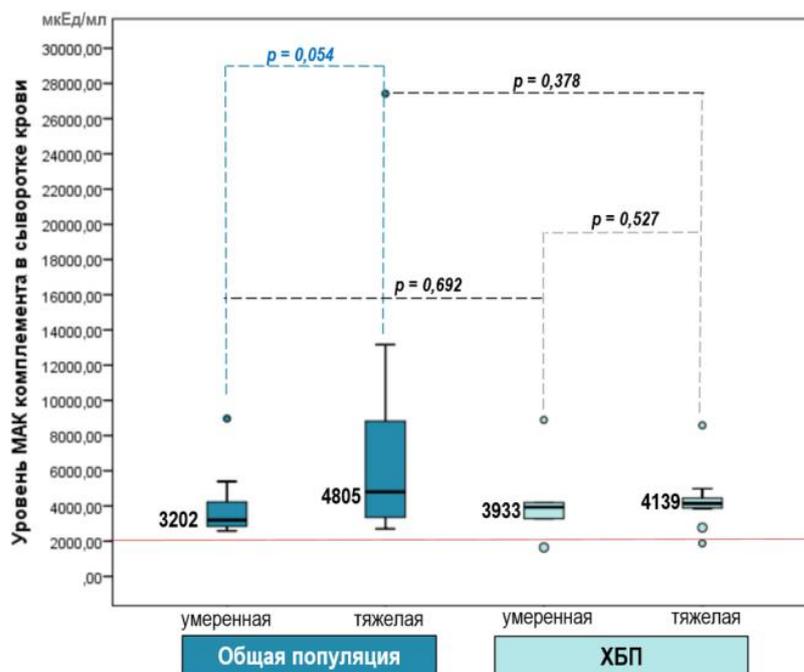


Рисунок 6 – Уровни мембрано-атакующего комплекса комплемента в сыворотке крови у пациенток обеих групп с умеренной и тяжёлой ПЭ

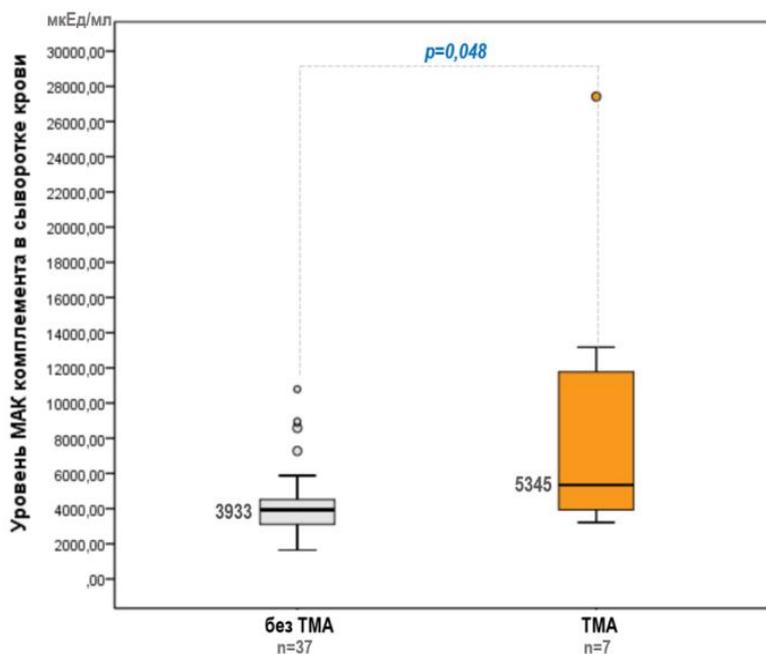


Рисунок 7 – Значения мембрано-атакующего комплекса у пациенток с тяжёлой преэклампсией, имевших и не имевших клиничко-лабораторные проявления

ВЫВОДЫ

1. У 78% пациенток с ХБП, развивших ПЭ, отсутствует физиологический ответ почек на беременность. Степень снижения креатинина сыворотки в I триместре обратно коррелирует со сроком манифестации ПЭ [$r = -0,534$; $p = 0,018$]. У пациенток, получавших нефропротективную терапию препаратами ингибиторами РААС, имелось более выраженное снижение Скр в I триместре, чем у пациенток, не получавших её ($p=0,004$).

2. Приём препаратов АСК с 12 недели беременности у пациенток с ХБП не предотвращает развитие ранней ПЭ, однако снижает риски её жизнеугрожающих осложнений в условиях амбулаторного наблюдения и своевременной коррекции терапии.

3. У беременных пациенток с ХБП в 1,5 раза чаще развивается ранняя ПЭ (59% vs 34%, $p=0,046$), которая манифестирует, в среднем, на 3 недели раньше, чем у пациенток общей популяции (Me 33 нед. vs 36 нед., $p=0,031$). Срок манифестации обратно коррелирует со стадией ХБП ($r = -0,483$; $p = 0,014$). Особенностью ПЭ у пациенток с ХБП является повышение Скр в момент развития осложнения. При ранних стадиях ХБП ПЭ может манифестировать лишь небольшим повышением Скр без выраженной АГ и/или ПУ. При поздних стадиях уровень Скр постепенно нарастает по мере прогрессирования беременности, но особенно бурно, начиная со II триместра, и достигает максимальных значений в момент развития ПЭ.

4. У пациенток с ХБП в 33%, в общей популяции – в 26% случаев отмечено несоответствие выраженности АГ тяжести ПЭ. Отсутствие АГ зарегистрировано у 11% пациенток из группы ХБП и у 5 % – из общей популяции. Показатели центрального аортального давления прямо коррелируют с периферическим АД и в группах значимо не различаются. У пациенток с ХБП ПЭ протекает с более высокими значениями СПУ, чем у пациенток общей популяции ($p = 0,002$). У женщин с ХБП вдвое чаще наблюдается протеинурия нефротического уровня (55,6% против 25,5%, $p = 0,012$) и вчетверо чаще – нефротический синдром (18,5% против 4,6%, $p = 0,060$) по сравнению с женщинами из общей популяции.

5. У пациенток с ПЭ, вне зависимости от срока развития, тяжести течения ПЭ, наличия или отсутствия соматической патологии, отмечено повышение уровня МАК в крови, что отражает активацию системы комплемента при этом осложнении. Наибольшие значения МАК крови демонстрируют пациентки с клинико-лабораторными признаками ТМА: 5345 [3487-13169] мкЕд/мл vs 3933 [3057-4747] мкЕд/мл ($p=0,048$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациенток с ХБП необходимо оценивать физиологический ответ почек на беременность в I триместре гестации, отсутствие которого может служить дополнительным фактором риска ранней манифестации ПЭ.

2. Пациенткам с ХБП независимо от её стадии, в том числе в отсутствие ПУ и АГ, показано назначение препаратов АСК с 12-16 недели беременности для снижения риска развития тяжёлых осложнений ПЭ.

3. У пациенток с ранее установленным диагнозом заболевания почек ПУ нефротического уровня и/или нефротический синдром, развившиеся после 20-й недели беременности, требуют исключения ПЭ. В этих случаях пациенткам с

ранними стадиями ХБП показано обязательное исследование маркеров преэклампсии.

4. В случае выявления у пациенток с ПЭ клинико-лабораторных признаков ТМА (микроангиопатическая анемия, тромбоцитопения), свидетельствующих о развитии тяжелой ПЭ, следует обсудить с акушерами необходимость экстренного оперативного родоразрешения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

- 1) Kozlovskaya, N. L. Pre-eclampsia in patients with chronic kidney disease (CKD) / N. L. Kozlovskaya, **M. V. Alekseeva**, K. A. Demyanova, Yu.V. Korotchaeva [et al.] // **Nephrology Dialysis Transplantation**. – 2022. – Vol. 37. – № 3. – P. i51-i59. [WoS]
- 2) **Alekseeva, M.V.** Course of preeclampsia in chronic kidney disease / **M.V. Alekseeva**, N. L. Kozlovskaya, K. A. Demyanova, Yu. V. Korotchaeva [et al.] // **Journal of Hypertension**. – 2022. – Vol. 40. – № 1. – P. e277. [WoS]
- 3) Коротчаева, Ю.В. Атипичный гемолитико-уремический синдром: клиническая картина, диагностика и лечение / Ю. В. Коротчаева, Н. Л. Козловская, К. А. Демьянова, **М. В. Алексеева** [и др.] // **Клиническая фармакология и терапия**. – 2022. – Т. 31. – № 2. – С. 43-50. [RSCI]
- 4) **Алексеева, М.В.** Нефротический синдром во время беременности. Что это: хронический гломерулонефрит или преэклампсия? / **М.В. Алексеева**, Н. Л. Козловская, Ю.В. Коротчаева, К.А. Демьянова [и др.] // **Терапевтический архив**. – 2023. – Т. 95. – № 6. – С. 500-504. [Scopus]
- 5) **Алексеева, М.В.** Физиологическая адаптация почек к беременности / **М. В. Алексеева**, Н. Л. Козловская // **Нефрология и диализ**. - 2023. – Т. 25. – № 3. – С. 394-400. [Scopus]
- 6) **Алексеева, М.В.** Нефротический синдром во время беременности / **М. В. Алексеева** // **Терапия**. – 2023. – Т. 9. – №3S. – С. 48 – 49. [BAK]
- 7) **Алексеева, М.В.** Мембрано-атакующий комплекс комплемента у пациенток с преэклампсией // **М. В. Алексеева**, Н. Л. Козловская, К.А. Демьянова, П. В. Авдонин / **Нефрология и Диализ**. – 2024. - Т. 26. №2. – С. 246-247. [Scopus]
- 8) Козловская, Н.Л. Особенности преэклампсии у пациенток с хронической болезнью почек / Н.Л. Козловская, **М. В. Алексеева**, С.В. Апресян, К.А. Демьянова [и др.] // **Нефрология и диализ**. – 2024. – Т. 26. – №3. – С. 319-333. [Scopus]
- 9) Апресян С.В. Редкий вариант ранней преэклампсии / С.В. Апресян, К.А. Демьянова, Н.Л. Козловская, Г.В. Усатенко, Т.В. Бондаренко, М.В. Алексеева [и др.] // **Эффективная Фармакотерапия**. – 2024. – Т. 6. – №20. – С. 66-70. [BAK]

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- HELLP – hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count syndrome
PlGF – placental growth factor – плацентарный фактор роста
sFlt1 – soluble fms-like tyrosine kinase-1 – растворимая fms- подобная тирозинкиназа-1
АГ – артериальная гипертония
АГТ – антигипертензивная терапия
АД – артериальное давление
АСК – ацетилсалициловая кислота
ГАГ – гестационная артериальная гипертония
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДН – диабетическая нефропатия
ИМТ – индекс массы тела
МАК – мембрано-атакующий комплекс
МВП – мочевыводящие пути
МКБ – мочекаменная болезнь
НМГ – низкомолекулярные гепарины
НМПК – нарушение маточно-плацентарного кровотока
НС – нефротический синдром
ПБП – поликистозная болезнь почек
ПУ – протеинурия
ПЭ – преэклампсия
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации
САД – систолическое артериальное давление
СД – сахарный диабет
Скр – сывороточный креатинин
СПУ – суточная протеинурия
ТМА – тромботическая микроангиопатия
ХАГ – хроническая артериальная гипертония
ХБП – хроническая болезнь почек
ХГН – хронический гломерулонефрит
ХТИН – хронический тубуло-интерстициальный нефрит
ЦАД – центральное артериальное давление

Алексеева Мария Владимировна (Российская Федерация)

Преэклампсия у пациенток с хронической болезнью почек: частота развития и особенности течения

В проспективном наблюдательном исследовании проанализированы особенности течения преэклампсии (ПЭ) у пациенток с хронической болезнью почек (ХБП) (n=27) в сравнении с ПЭ у пациенток из общей популяции (n=43). В ограниченной выборке пациенток с ХБП, наблюдавшихся в единственном акушерско-нефрологическом центре, частота ПЭ составила 65%. Показано, что ПЭ у пациенток с ХБП манифестирует, в среднем, на 3 недели раньше, а срок развития ПЭ зависит от стадии ХБП, наличия артериальной гипертензии и выраженности физиологического ответа почек на беременность, отсутствие которого можно рассматривать как дополнительный фактор риска развития ранней ПЭ. Установлено, для ПЭ у пациенток с ХБП свойственны более высокие значения ПУ и частое формирование НС, повышение сывороточного креатинина в момент развития осложнения у 30% пациенток и отсутствие артериальной гипертензии в 11% случаев. Показано, что профилактика препаратами ацетилсалициловой кислоты не влияла на срок развития ПЭ, но снижала частоту развития тромботической микроангиопатии (ТМА), отслойки плаценты и эклампсии, имевшихся у пациенток в общей популяции. Впервые исследован уровень мембрано-атакующего комплекса у пациенток с ПЭ, который оказался повышенным, что свидетельствует о вкладе активации системы комплемента в развитие ПЭ. Пациентки, у которых ПЭ протекала с клинико-лабораторными проявлениями ТМА, имели максимальные значения мембрано-атакующего комплекса.

Alekseeva Maria Vladimirovna (Russian Federation)

Preeclampsia in patients with chronic kidney disease: incidence and course characteristics

In a prospective observational study, the characteristics of the course of preeclampsia (PE) in patients with chronic kidney disease (CKD) (n=27) were analyzed in comparison with PE in patients from the general population (n=43). In a limited sample of patients with CKD observed in a single obstetric and nephrology center, the frequency of PE was 65%. It was shown that PE in patients with CKD manifests itself, on average, 3 weeks earlier, and the time of PE development depends on the stage of CKD, the presence of arterial hypertension and the presence of the physiological response of the kidneys to pregnancy, the absence of which can be considered an additional risk factor for the development of early PE. It was found that PE in patients with CKD is characterized by higher PU values and frequent formation of NS, an increase in serum creatinine at the time of complication development in 30% of patients and the absence of arterial hypertension in 11% of cases. It was shown that prophylaxis with acetylsalicylic acid drugs did not affect the period of PE development, but reduced the incidence of thrombotic microangiopathy (TMA), placental abruption and eclampsia in patients in the general population. For the first time in Russia, the level of membrane attack complex was studied in patients with PE, which turned out to be elevated, indicating the contribution of complement system activation to the development of PE. Patients in whom PE proceeded with clinical and laboratory manifestations of TMA had maximum values of membrane attack complex.