**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ**

**Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя**

**Навчально-науковий інститут природничо-математичних, медико-біологічних наук та інформаційних технологій**

**Кафедра біології**

**Біологія**

**091 Біологія**

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

на здобуття освітнього ступеня магістра

**Динаміка показників протеїнурії та мікроальбумінурії у вагітних На рІЗНИХ СТРОКАХ ГЕСТАЦІЇ**

студентки **Красій Ангеліни Анатоліївни**

***Науковий керівник:***

д.мед.н., професор, професор кафедри біології

**Мхітарян Лаура Сократівна**

***Рецензенти:***

Василинчук Н.М.,

к.мед.н., науковий співробітник відділу клінічної фізіології та генетики

ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України»,

Шейко В.І.,

д.б.н., проф., проф. кафедри біології

Ніжинського державного університету імені Миколи Гоголя

**Допущено до захисту**

Завідувач кафедри біології

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_проф. **Кучменко О.Б.**

Ніжин – 2023

**АНОТАЦІЯ**

Магістерська робота складається зі вступу, трьох розділів, висновків, списку використаної літератури. Загальний обсяг роботи 56 с., у тому числі 7 рисунків і 3 таблиці. Список використаної літератури містить 78 найменувань.

Об’єкт дослідження ‒ здорові вагітні та вагітні з прееклампсією.

У магістреській роботі досліджено показники протеїнурії та мікроальбумінурії у вагітних з прееклампсією, методи визначення протеїнурії та мікроальбумінурії, біохімічні показники у вагітних жінок.

**Практичне значення роботи:** Результати і висновки даної роботи можуть бути використанні для удосконалення діагностичного та лікувального процесу щодо протеїнурією та мікроальбумінурією у вагітних з та без прееклампсією.

**Ключові слова:**вагітні жінки, протеїнурія, мікроальбумінурія, прееклампсія.

**ABSTRACT**

The master's thesis consists of an introduction, three chapters, conclusions, a list of used literature. The total volume of the work is 56 pages, including 7 figures and 3 tables. The list of used literature contains 78 titles.

**The object** of the study is healthy pregnant women and pregnant women with preeclampsia.

Indicators of proteinuria and microalbuminuria in pregnant women with preeclampsia, methods of determining proteinuria and microalbuminuria, biochemical indicators in pregnant women were investigated in the master's thesis.

Practical significance of the work: The results and conclusions of this work can be used to improve the diagnostic and treatment process regarding proteinuria and microalbuminuria in pregnant women with and without preeclampsia.

**Key words:** pregnant women, proteinuria, microalbuminuria, preeclampsia.

**ЗМІСТ**

[ВСТУП 5](#_Toc135087560)

[РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ 7](#_Toc135087561)

[1.1. Характеристика протеїнурії та мікроальбумінурії 7](#_Toc135087562)

[1.2. Протеїнурія та мікроальбумінурія за вагітності 18](#_Toc135087563)

[РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ 29](#_Toc135087564)

[2.1. Характеристика пацієнтів та дизайн дослідження 29](#_Toc135087565)

[2.2. Методи визначення протеїнурії та мікроальбумінурії 30](#_Toc135087566)

[2.3. Методи статичної обробки даних 34](#_Toc135087567)

[РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ 36](#_Toc135087568)

[ВИСНОВКИ 45](#_Toc135087569)

[СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ 47](#_Toc135087570)

# **ВСТУП**

**Актуальність теми**. Протеїнурія є одним із найбільш вивчених факторів ризику прогресування ниркової патології. У міру підвищення рівня протеїнурії зростає ризик розвитку та швидкість прогресування ниркової недостатності. В одному з останніх метааналізів досліджень, присвячених вивченню впливу протеїнурії на прогресування ниркової недостатності у хворих з різними захворюваннями нирок було вкотре показано, що протеїнурія є незалежним фактором ризику ниркової недостатності. Крім цього, протеїнурія та мікроальбумінурія зокрема є факторами ризику розвитку серцево-судинних ускладнень [65].

В останні десятиліття з'явилися численні роботи, присвячені дослідженню клінічної (у тому числі прогностичної) значущості мікроальбумінурії, методів її виявлення та кількісного визначення, а також лікувальних заходів, спрямованих на боротьбу з цим патологічним станом. Особливої актуальності набуває пошук маркерів, що достовірно характеризують порушення кардіоренальних взаємовідносин та динаміку їх при застосуванні відповідних методів лікування [1, с. 20]. Інтерес до проблеми мікроальбумінурії пояснюється тим, що її розцінюють як одну з ранніх несприятливих прогностичних ознак і факторів ризику розвитку уражень органів-мішеней при поширених захворюваннях нирок, серцево-судинних захворювань, цукрового діабету і т.д.

Метою роботи є аналіз показників протеїнурії та мікроальбумінурії у вагітних з прееклампсією.

Завдання роботи:

1. дослідити основні біохімічні показники крові вагітних жінок без та з прееклампсією;
2. дослідити показники протеїнурії та мікроальбумінурії у вагітних жінок без та з прееклампсією.

**Об'єкт дослідження –** здорові вагітні та вагітні з прееклампсією.

**Предмет дослідження –** основні біохімічні показники крові, показники протеїнурії та мікроальбумінурії.

**Методи дослідження:** біохімічні методи досліджень, методи статистичного аналізу даних.

**Наукова новизна.** В роботі було досліджено динаміку показників протеїнурії та мікроальбумінурії у здорових вагітних жінок та у жінок з прееклампсією за даними аналізів, виконаних лабораторією Перинатального центру місто Київ.

**Практичне значення отриманих результатів.** Результати і висновки даної роботи можуть бути використанні для удосконалення діагностичного та лікувального процесу щодо протеїнурією та мікроальбумінурією у вагітних з та без прееклампсією.

# **РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ**

# **1.1. Характеристика протеїнурії та мікроальбумінурії**

Протеїнурія є одним із найбільш вивчених факторів ризику прогресування ниркової патології. У міру підвищення рівня протеїнурії зростає ризик розвитку та швидкість прогресування ниркової недостатності [13, с. 25].

Протеїнурія – це наявність білка в сечі. У фізіологічних умовах проходження білків через клубочковий фільтр визначається розміром пор базальної мембрани, молекулярної маси білка, формою та електричним зарядом його молекул, залежністю між концентрацією білка у плазмі та фільтраті [54, с. 37].

Однак наявність білка у сечі не означає, що цей білок ниркового походження. Протеїнурія – це кардинальний симптом захворювання нирок, але може також свідчити про патологічний стан організму [14, с. 101].

Посилення протеїнурії залежить від:

- ураження базальної мембрани та підоцитів (клітин капсули нефрону);

- недостатності канальцевої реабсорбції;

- фільтрації патологічних білків (парапротеїнів) з низькою молеклярною масою, які через велику кількість або у зв'язку з їх якісними особливостями повністю не реабсорбуються;

- підвищена секреція білків (слиз) епітелієм нирок, сечовивідних шляхів, допоміжних залоз [46, с. 498].

Причини та патогенез протеїнурії

За наявності вираженої лейкоцитурії та особливо гематурії позитивна якісна реакція на білок у сечі обумовлена розпадом клітинних елементів при тривалому стоянні сечі; у цій ситуації патологічною вважають протеїнурію, що перевищує 0,3 г на добу [42, с. 731].

Осадові білкові проби дають хибнопозитивні результати за наявності в сечі йодовмісних контрастних речовин, великої кількості антибіотиків (пеніцилінів або цефалоспоринів), метаболітів сульфаніламідів [9, с. 101].

У ранніх стадіях розвитку більшості нефропатий у сечу проникають переважно низькомолекулярні плазмові білки (альбумін, церулоплазмін, трансферин та ін.). Однак можливе виявлення високомолекулярних протеїнів (α-2-макроглобуліну, γ-глобуліну), більш типових для вираженого ураження нирок з «великою» протеїнурією [17, с. 142].

До селективної відносять протеїнурію, представлену білками з низькою молекулярною масою не більше 65 000 кДа, головним чином альбумін. Неселективна протеїнурія характеризується підвищенням кліренсу середньо- та високомолекулярних білків: у складі білків сечі переважають а2-макроглобулін, в-ліпопротеїди, Y-глобулін. Крім плазмових білків у сечі визначають білки ниркового походження -уропротеїн Тамма-Хорсфолла, що секретується епітелієм звивистих канальців [10, с. 64].

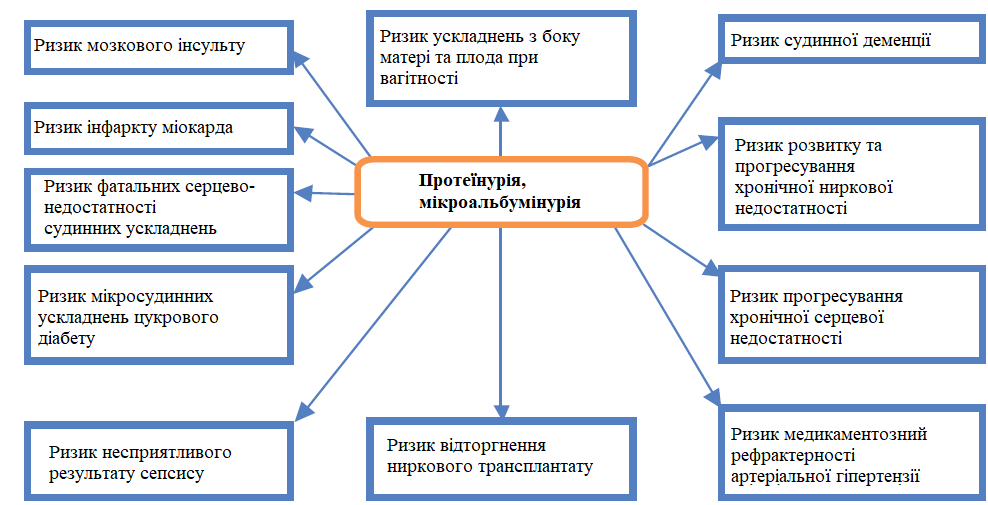


Рис. 1.1. Протеїнурія/мікроальбумінурія та підвищення ризику розвитку подій

За механізмом розвитку протеїнурія буває гломерулярною, канальцевою та «від переповнення» (рис. 1.2). Гломерулярна протеїнурія пов'язана з пошкодженням гломерулярного фільтра з підвищенням коефіцієнта просіювання плазматичного білка (головним чином альбуміну). Гломерулярна протеїнурія розвивається при гломерулонефритах, амілоїдозі, нефропатії вагітних та ін. Гломерулярний фільтр складається з трьох компонентів: ендотеліальної клітини, базальної мембрани та підоциту. З огляду на те, що не вся поверхня покрита клітинними мембранами, є ділянки, де фільтр складається тільки з базальної мембрани. Товщина мембрани в нормі у дорослої людини становить 300-350 нм, мембрана складається переважно з колагену 4-го типу з ланцюгів а3, а4 та а5 у співвідношенні 1:1:1. Велику роль фільтрації відіграє підцитарна щілинна діафрагма, до складу якої входять такі білки: нефрин, подоцин, FAT1 і FAT2, CD2aP, ZO-1 та ін. Мутації генів цих білків з формуванням їхнього дефіциту проявляються вродженими формами нефротичного синдрому. Зокрема, мутація гена нефрину супроводжується розвитком нефротичного синдрому фінського типу (NPHS1), гена подоцину – стероїдрезистентного нефротичного синдрому (NPHS2) [21, с. 491].

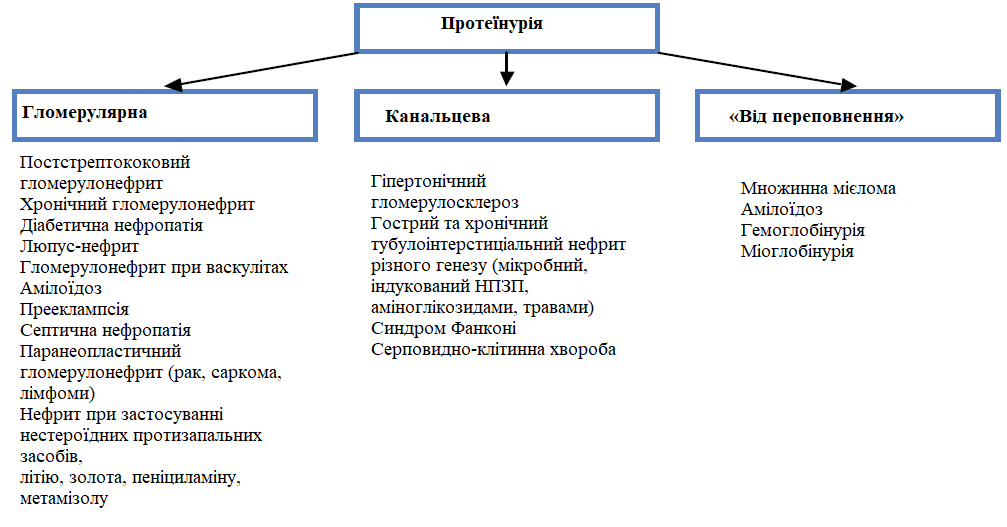


Рис. 1.2. Класифікація протеїнурії за механізмом виникнення

Канальцева протеїнурія обумовлена придушенням канальцевої реабсорбції білка у зв'язку з розвитком тубулопатії. Здібністю захоплення та метаболізму білкових молекул мають клітини проксимальних канальців. При гострому або загостренні хронічного тубулоінтерстиціального нефриту білок, що фільтрується в клубочках, не піддається захопленню канальцевим епітелієм, і концентрація його в сечі зростає. Також може збільшуватись синтез уромодуліну. Канальцева протеїнурія не буває вираженою і зазвичай не перевищує 500 мг на добу [23, с. 728].

Протеїнурія від переповнення розвивається внаслідок підвищення концентрації в крові низькомолекулярного білка, який легко фільтрується в клубочках. Даний стан розвивається при амілоїдозі, мієломі Бенс-Джонса, при якій субстратом є легкі ланцюги Ig, гемоліз і міоліз (краш-син-дром, синдром позиційного здавлення) [18, 19].

Виділяють кілька типів протеїнурії:

1. Преренальну протеїнурію

2. Ренальну протеїнурію

3. Постренальну протеїнурію [27, с. 1012]

Мікроальбумінурія - це виділення із сечею за добу від 30 до 300 мг білка, що відзначається при порушенні фільтрації альбуміну в клубочках і є критерієм ранньої нефропатії при діабеті [22, 26].

Протеїнурія за походженням буває:

1) позанирковою/екстраренальною (зазвичай не більше 1 г/л):

а) преренальна/надниркова протеїнурія може бути наслідком збільшення концентрації білка в плазмі крові в результаті його надмірної продукції або надмірного споживання (наприклад, білкові коктейлі), при посиленому розпаді білка в тканинах та гемолізі;

б) постренальна протеїнурія - пов'язана з патологією сечовивідної системи (білок потрапляє в сечу з сечових і статевих шляхів як домішка запального ексудату) [30, 36]

2) ниркової/ренальної (білок потрапляє в сечу з нефронів):

а) селективної (втрата низькомолекулярних білків) мінімальному (частіше оборотному) пошкодженні гломерулярного фільтра та представлена білками з молекулярною масою не більше 6800: альбуміном, церулоплазміном, трансферином;

б) неселективної (втрата низько- і велико-молекулярних білків) -при тяжкому пошкодженні гломерулярного фільтра, відрізняється виходом високомолекулярних білків (γ-глобулінів, α2-глобулінів, β-ліпопротеїнів).

Ренальна протеїнурія може бути клубочковою або канальцевою. Залежно від тривалості впливу на клубочкові капіляри факторів, що підвищують їхню проникність, розрізняють постійну та транзиторну протеїнурію [34, с. 720].

Постійна (тривала) ниркова протеїнурія, як правило, органічна. Розрізняють 4 варіанти органічних тривалих протеїнурій. Клубочкова (гломерулярна) протеїнурія - пов'язана з підвищеною фільтрацією плазмових білків через клубочкові капіляри при пошкодженні гломерулярного фільтра з виходом у сечу альбуміну, трансферину, Y-глобулінів. Клубочкова протеїнурія може бути немасивною (до 3,5 г/добу), тоді вона зазвичай є селективною (гломеруло-нефрити, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, «застійна нирка», тромбоз ниркових вен). Масивна клубочкова протеїнурія (понад 3,5 г/добу) є неселективною - зустрічається при нефротичному синдромі (гломерулонефрит). Канальцева (тубулярна) протеїнурія пов'язана з нездатністю проксимальних канальців реабсорбувати плазмові низькомолекулярні білки (альбуміни), профільтровані в нормальних клубочках (селективна протеїнурія); вона рідко перевищує 2 г на добу (пієлонефрит, вроджені туболопатії, інтерстиціальний нефрит). Протеїнурія «переповнення» (преренальна) - розвивається при підвищеній освіті низькомолекулярних плазмових білків, які фільтруються нормальними клубочками в кількості, що перевищує здатність канальців до реабсорбції. Преренальна протеїнурія, як правило, масивна (> 3,5 г/добу), може бути селективною та неселективною (множинна мієлома – протеїнурія Бенс-Джонса; міопатія – міоглобін, гемоліз – гемоглобін, бронхогенний рак – лізоцим). Нефрогенна протеїнурія поява в сечі білків, що походять з ниркової паренхіми, часто поєднується з клубочковою або канальцевою протеїнурією. Це немасивна протеїнурія, що спостерігається при уролітіазі та нефротоксичній дії лікарських препаратів [40, с. 383].

Транзиторна (минуча) ниркова протеїнурія являє собою досить велику групу ниркових протеїнурій, що самостійно проходять, які викликаються різноманітними факторами, що призводять до тимчасового підвищення проникності клубочкових капілярів. Усі вони немасивні та селективні. Виділяють 2 групи транзиторної ниркової протеїнурії: функціональна (у здорових людей, під впливом низки агентів, що тимчасово підвищують проникність клубочкових капілярів) та органічну (при патологічних станах) [28, 37].

Функціональна транзиторна протеїнурія:

1) протеїнурія фізичної напруги – виявляється у 20% здорових осіб після різкої фізичної напруги (довга ходьба – «маршева», спортивні змагання); може досягати 2-10 г/л; білок з'являється в результаті на клубочкові капіляри молочної кислоти, яка підвищує їх проникність [7, с. 310];

2) холодова протеїнурія – у здорових осіб після загального переохолодження, холодних ванн, обумовлена рефлекторним розладом кровообігу в ниркових клубочках;

3) стресова протеїнурія – може бути наслідком емоційного стресу/напруги (страх, хвилювання), пов'язана з розладом ниркового кровообігу центрального генезу [50, с. 110].

Органічна транзиторна протеїнурія:

1) при гострих інфекційних захворюваннях (гарячкова). Провідна причина - підвищення проникності клубочкових капілярів під впливом токсинів, що циркулюють у крові, а також можливі незначні розлади клубочкового кровообігу;

2) при патології ШКТ (при деяких захворюваннях печінки, ентеритах, колітах) транзиторна протеїнурія пов'язана з токсичною дією на капіляри клубочків продуктів кишкового гниття, частіше при синдромі гнильної кишкової диспепсії;

3) лікарська транзиторна протеїнурія розвивається при дії деяких лікарських засобів, що діють токсично на клубочкові капіляри (вісмут, ртуть, та ін);

4) при тяжкій анемії можливе підвищення проникності клубочкових капілярів внаслідок гіпоксемії;

5) транзиторна протеїнурія після опіків/травм/операцій – обумовлена токсичним впливом циркулюючих у крові продуктів білкового розпаду на капіляри клубочків [5, с. 171];

6) транзиторна протеїнурія після транзиторної ішемічної атаки/мозкового інсульту, нападу епілепсії - виникає в результаті центрально обумовлених порушень клубочкового кровообігу;

7) ортостатична протеїнурія - з'являється у вертикальному положенні тіла та зникає у горизонтальному, частіше спостерігається у осіб віком 13-20 років. Найбільш ймовірною причиною ортостатичної протеїнурії вважають лордоз нижньої частини грудного та верхньої частини поперекового відділу хребта. При такій деформації у вертикальному положенні посилюється тиск хребців на ниркові вени, виникає місцевий венозний застій у нирках, що призводить до порушення кровообігу у клубочках та фільтрації у них білка [38, 57].

Особливостями транзиторної протеїнурії є її епізодичність, мінімальна вираженість (значення – 0,0660,099 г/л, не більше 300 мг/добу) та зв'язок із причинним фактором. При підозрі на транзиторну протеїнурію необхідно здійснити моніторинг протеїнурії та детальний аналіз анамнезу [41, 44].

Виділяють 3 ступені протеїнурії:

1) слабо виражена протеїнурія 150-500 мг\добу (гострий постстрептококовий гломерулонефрит, гематурична форма хронічного гломерулонефриту; спадковий нефрит; тубулопатії; інтерстиціальний нефрит;) обструктивна;

2) помірно виражена протеїнурія 500-2000 мг на добу. (гострий постстрептококовий гломерулонефрит; спадковий нефрит; хронічний гломерулонефрит);

3) виражена протеїнурія понад 2000 мг/добу (нефротичний синдром, амілоїдоз) [45, с. 894].

Розглянемо коротко захворювання, у яких розвивається протеїнурія.

Артеріальна гіпертензія. Для діагностики патології нирок та уточнення їх функціонального стану у пацієнтів з АГ досліджують рівень креатиніну у сироватці крові та екскрецію білка із сечею. Обов'язково розраховують кліренс креатиніну за формулою Кокрофта-Гаулта та швидкості клубочкової фільтрації (СКФ) за формулою MDRD (Modification of Diet in Renal Disease). Зниження кліренсу креатиніну < 60 мл/хв або СКФ < 60 мл/хв/1,73 м2 свідчить про початкові зміни функції нирок навіть за нормального рівня креатиніну крові. Дослідження сечі на наявність білка за допомогою діагностичних тест-смужок проводиться всім пацієнтам з АГ. Кількісна оцінка протеїнурії проводиться за позитивного результату за допомогою тест-смужок. При негативному результаті слід використовувати спеціальні методи виявлення мікроальбумінурії (МАУ 30-300 мг/добу). МАУ підтверджує наявність у пацієнта нефропатії, яка є важливим предиктором серцево-судинних ускладнень. Показано визначення концентрації сечової кислоти в крові (гіперурикемія часто спостерігається при нелікованій артеріальній гіпертензії, особливо в рамках МС, і може корелювати з наявністю нефроангіосклерозу) [60, с. 205].

Цукровий діабет (ЦД). Діабетична нефропатія в даний час є провідною причиною високої інвалідизації та смертності хворих на ЦД. Частота розвитку діабетичної нефропатії досягає 50% у хворих на ЦД I типу і 30% у хворих на ЦД II типу. Розвиваючись повільно і поступово, діабетична ураження нирок часто залишається непоміченою, оскільки клінічно протягом тривалого часу нічим себе не проявляє. І лише на вираженій (нерідко термінальній) стадії патології нирок у пацієнта з'являються скарги, пов'язані з інтоксикацією організму азотистими шлаками, проте на цій стадії радикально допомогти хворому не завжди є можливим [47, с. 365].

Найбільш раннім критерієм розвитку діабетичної нефропатії (до появи протеїнурії) є мікроальбумінурія (екскреція альбуміну з сечею, що перевищує допустимі нормальні значення, але не досягає ступеня протеїнурії). Поява у пацієнта постійної мікроальбумінурії свідчить про швидкий розвиток (протягом найближчих 5-7 років) вираженої стадії діабетичної нефропатії [62, с. 189].

Іншим раннім маркером діабетичної нефропатії є порушена внутрішньониркова гемодинаміка (гіперфільтрація, гіперперфузія нирок, внутрішньоклу-бочкова гіпертензія). Гіперфільтрація характеризується підвищенням ШКФ більше 140 мл/хв. Гіперперфузія бруньок характеризується підвищенням ниркового кровотоку. Внутрішньоклубочкова гіпертензія (підвищення тиску крові в капілярах ниркових клубочків) вважається основною причиною розвитку діабетичної нефропатії. Однак виміряти внутрішньоклубочкову гіпертензію в клінічних умовах неможливо. Лабораторними критеріями, що характеризують розвиток вираженої стадії діабетичної нефропатії, є протеїнурія (часто за відсутності змін в осаді сечі), зниження СКФ, наростання азотемії (креатиніну та сечовини сироватки крові), підвищення артеріального тиску. У 30% хворих на ЦД може відзначатися нефротичний синдром [66, с. 37].

Мікроальбумінурія - це патологія, при якій нирки виділяють білок альбумін у кількостях, що перевищують норму, але не досягли ступеня протеїнурії [4, с. 75].

Під мікроальбумінурією розуміють виділення нирками (шляхом клубочкової фільтрації) альбуміну в кількостях, визначити які за допомогою звичайних методів (наприклад, шляхом осадження сульфосаліцилової кислоти) не вдається. Мікроальбумінурію діагностують при вмісті альбуміну від 25 до 300 мг на добу в сечі, або від 20 до 200 мкг/хв. Білок у кількості менше 25 мг на добу може міститися і в сечі здорових людей [70, с. 798].

В останні роки у світі кількість випадків термінальної ниркової недостатності безперервно зростає. При цьому найпоширенішими причинами виникнення термінальної ниркової недостатності є цукровий діабет та гіпертонічна хвороба [48, с. 809].

Мікроальбумін у сечі – це важливий показник порушення функції нирок та можливого розвитку нефропатії [52, 55].

Головна причина появи мікроальбуміну у сечі – підвищення проникності ниркового фільтра. Цей стан виникає як ускладнення при цукровому діабеті, артеріальній гіпертензії, хронічній серцевій недостатності, запальних захворюваннях нирок [53, 56].

У нормі в сечі є невелика кількість альбуміну, яка не визначається звичайними методами. Але при пошкодженні ниркових клубочків (навіть незначному) вміст сечі альбуміну стрімко збільшується. Як правило, спочатку виводяться альбуміни невеликого розміру (мікроальбуміни). Але в міру прогресування захворювання в сечі виявляються і більші фракції альбуміну. І тут аналіз показує присутність у сечі білка. Подальший розвиток захворювання загрожує порушенням загального кровообігу у нирках, зниженням їх функції та розвитком хронічної ниркової недостатності [73, с. 659].

Своєчасне виявлення мікроальбуміну у сечі дозволяє діагностувати ураження клубочків нирок на ранній стадії. Якщо оперативно розпочати лікування, це запобігатиме розвитку нефротичного синдрому і дозволить уникнути хронічної ниркової недостатності [58, с. 195].

Мікроальбумінурія є одним із найбільш надійних маркерів дисфункції ендотеліоцитів, відбиваючи високу ймовірність не лише погіршення функції нирок, а й серцево-судинних ускладнень. Вказуючи на ранні стадії ураження нирок, наприклад, при ЕГ, мікроальбумінурія одночасно свідчить про максимальну ймовірність хронічної серцевої недостатності, гострого інфаркту міокарда та мозкового інсульту. У свою чергу, при серцево-судинних ускладненнях, що вже розвинулися, мікроальбумінурія відображає несприятливий найближчий і віддалений прогноз. Залучення міокарда та судинної стінки, як правило, відбувається паралельно з наростанням дисфункції ендотелію, локально-нирковою ознакою якої можна вважати збільшення екскреції альбуміну із сечею. Разом з тим, саме у хворих з мікроальбумінурією вираженість ураження інших органів-мішеней часто виявляється найбільшою [77, с. 1009].

У міру тривалості перебігу нелікованої АГ гіпертрофія медії стає більш вираженою і призводить до ригідності артеріол. Це сприяє безперешкодній передачі високого артеріального тиску на судини клубочків, що збільшує внутрішньоклубочковий тиск, недостатньо контрольований реакцією аферентних артеріол. Підвищений інтраглобулярний тиск має ушкоджуючу дію на поверхню ендотеліоцитів внаслідок підвищеного механічного навантаження та підвищення проникності базальних мембран капілярів клубочків для ліпідів та різних білкових компонентів плазми. В результаті порушуються умови ультрафільтрації, наростає транскапілярний градієнт та виникає мікроальбумінурія – прогностично значущий показник при ГБ [78, с. 182].

За даними Turanov A.A, мікроальбумінурія, що виявляється у 75% пацієнтів з аневризматичним субарахноїдальним крововиливом, передбачає також несприятливий результат [72].

Мікроальбумінурія є одним із важливих маркерів ризику виникнення та/або прогресування ниркової патології та фактором, що визначає прогноз [59, с. 505].

Мікроальбумінурія може бути єдиним проявом ураження ниркового клубочка і є ранньою ознакою розвитку нефропатії у хворих на артеріальну гіпертензію. Мікроальбумінурія - це тест раннього виявлення нефропатії, що формується, тобто. тест патології ниркової тканини [76].

# **1.2. Протеїнурія та мікроальбумінурія за вагітності**

На сьогоднішній день жодна проблема в акушерстві не викликає такої пильної уваги як проблема прееклампсії. Немає єдиної теорії етіології та патогенезу прееклампсії, що значною мірою ускладнює своєчасну діагностику, оцінку ступеня тяжкості та проведення профілактичних заходів. Багатьма авторами визнається, що з усіх існуючих методах прогнозування і профілактики приблизно 30% випадків розвиток преэклампсии є раптовим. Таким чином, серед багатьох проблем, пов'язаних з розвитком прееклампсії, проблема діагностики, прогнозування та оцінки ступеня тяжкості займає одне з найважливіших місць і має велике значення у виборі адекватного лікування та акушерської тактики [75, с. 1228].

Стає очевидним, що своєчасна діагностика та оцінка ступеня тяжкості прееклампсії має визначальне значення для вибору оптимальних термінів та способу розродження, комплексу інтенсивної терапії до і після пологів, що дозволяє уникнути прогресування поліорганної недостатності та розвитку несприятливого результату [74, с. 705].

Аналіз сучасної вітчизняної літератури показав майже повну відсутність даних щодо досліджень мікроальбумінурії у вагітних [61, с. 85].

Бабій Н. В вказує на те, що поява мікроальбумінурії при АГ вагітних повинна розцінюватися як предиктор розвитку прееклампсії [2, с. 50].

У зарубіжній літературі є досить цікаві, хоча також не численні повідомлення про дослідження мікроальбумінурії у вагітних [63, с. 44].

Masnadi Shirazi K. показали різницю рівня мікроальбумінурії між фізіологічною вагітністю та ускладненою гестаційною артеріальною гіпертензією. Рівень екскреції альбуміну у жінок з гестаційною артеріальною гіпертензією був значно вищим, ніж у групі з фізіологічною вагітністю, особливо починаючи з 28-го тижня. Поява мікроальбумінурії передувала початку АГ і мала тенденцію зберігатися після того, як артеріальний тиск повернувся до нормального рівня [49, с. 34].

Boghossian, Nansi S., у своєму дослідженні спробували з'ясувати відсутність чи наявність мікроальбумінурії у у здорових вагітних та оцінити її прогностичну цінність щодо ризику розвитку прееклампсії у тих випадках, коли мікроальбумінурії у дійсно з'являється. Результати показують, що у випадках здорової вагітності не повинно бути мікроальбумінурії, а з іншого боку, якщо мікроальбумінурії у дійсно з'являється, вона як маркер досить чутлива, щоб передбачити розвиток прееклампсії [24, с. 1172].

Bokslag, Anouk, Teunissen, Pim W., показали, що у групі вагітних з мікроальбумінурії відсоток розвитку таких ускладнень, як гестаційною артеріальною гіпертензією, прееклампсія набагато вища, ніж у групі вагітних з фізіологічною вагітністю, де вищезазначена патологія майже зустрічалася. Автори підкреслюють, що рівень мікроальбумінурії зростав до ІІІ триместру [25, с. 75].

Fox A, McHugh S, Browne J проспективно оцінили показники мікроальбумінурії і ретроспективно проаналізували через 5-8 років стан здоров'я жінок, в анамнезі яких була вагітність, ускладнена гестаційним цукрового діабету. В результаті проведеного аналізу дослідники також дійшли висновку, що мікроальбумінурії може бути гарною ранньою ознакою розвитку ниркових ускладнень, поряд з іншими маркерами, у всіх жінок із гестаційним цукрвим діабетом [33, с. 1243].

На думку Behrens I поява мікроальбумінурії в I триместрі може вказати на приховану ниркову патологію у вагітних високого ризику з розвитку гіпертензивних ускладнень [20, с. 105].

Також Behrens I показав значення мікроальбумінурії у передбаченні гіпертензивних укладнень у вагітних високого ризику. У результаті автори дійшли висновку, що перед появою явної протеїнурії є фаза мікроальбумінурії декількома тижнями раніше, і це тест має прогнозоване значення [20, с. 105].

Egeland GM, Klungsøyr K, підтвердили дані результатів Biesenbach про значущість мікроальбумінурії у вагітних у розвитку прееклампсії. Автори, ретроспективно оцінюючи результати, встановили, що мікроальбумінурія, виявлена до вагітності або на ранніх термінах, є дуже надійним і одним з кращих показників можливості розвитку прееклампсії [31, с. 1173].

У сечі вагітних жінок може спостерігатися протеїнурія 0,066 г/л і це може вважатися фізіологічною протеїнурією, обумовленою нирковою гіперфільтрацією при вагітності. При вагітності верхньою межею норми прийнято вважати рівень добової протеїнурії 300 мг. Необхідно пам'ятати, що протеїнурія при вагітності зустрічається не тільки внаслідок ниркової патології, а є наслідком гестозу. Поєднання протеїнурії, артеріальної гіпертензії та набряків найчастіше зумовлено саме гестозом (прееклампсією) і потребує терапії акушера-гінеколога та терапевта, а не нефролога. Чим раніше виникає протеїнурія, чим вона вираженіша і тим вираженіші інші прояви прееклампсії і важча прееклампсія. Протеїнурія при прееклампсії з'являється після 20-го тижня гестації. Розвиток її на 20-22-му тижні можна вважати ранньою появою гестозу. Моніторинг протеїнурії при гестозі нарівні з аналізом інших факторів дозволяє оцінювати ефективність терапії гестозу, що проводиться, і прогнозувати результати вагітності [16, с. 29].

У разі виявлення протеїнурії у вагітної необхідна консультація терапевта, а у разі її збереження у повторних аналізах, а також поєднання з іншими аномаліями сечового осаду, необхідна консультація нефролога або уролога [64, с. 120].

Хронічний гломерулонефрит. У сечовому осаді може спостерігатись протеїнурія як ізольовано, так і в поєднанні з еритроцитурією. Може спостерігатися висока протеїнурія нефротичного рівня (понад 3,5 г на добу) з розвитком нефротичного синдрому. Хронічний гломерулонефрит може бути первинним (самостійне захворювання) та вторинним (в рамках інших захворювань - системні васкуліти, системний червоний вовчак, пухлинна хвороба та ін.). Гострий (постстрептококовий) гломерулонефрит розвивається через 2-4 тижні після дебюту інфекції, спричиненого в більшості випадків в-гемолітичним стрептококом групи А. При постстрептококовому гломерулонефриті спостерігається остронефритичний синдром, що виявляється в еритроціє, еритріє. Ізольованої протеїнурії не спостерігається. Зміни сечового осаду зберігаються протягом від кількох тижнів до кількох місяців до повного одужання [15, с. 5].

Системний амілоїдоз. Амілоїдоз є патологічним процесом, що розвивається внаслідок захворювань, що характеризуються підвищеним синтезом фібрилярних білків, що забарвлюються конго-червоним (амілоїдних), та клінічними проявами, зумовленими відкладенням амілоїдних білків у тканинах. Системні форми амілоїдозу характеризуються ураженням нирок, кишечника, надниркових залоз, міокарда, печінки, шкірних покривів та структур локомоторного апарату. Захворювання проявляється розвитком органних дисфункцій, що поступово набувають незворотного характеру. Поразка нирок у вигляді амілоїдозу нирок проявляється ізольованою протеїнурією, рідше нефротичним синдромом з подальшим розвитком ХНН. Мікроальбумінурія у дебюті присутня у 30% хворих, на 3-5-му роках хвороби – у 75% хворих. Приблизно у половини їх протеїнурія прогресує, у 20% розвивається ХНН [12].

Періодична хвороба є спадковим захворюванням з успадкуванням за аутосомно-рецесивним типом. Поразка нирок спостерігається вже у віці 5-25 років. З'являється протеїнурія, яка надалі наростає з переходом у нефротичний синдром. Ураження нирок у пацієнтів з періодичною хворобою, як правило, демонструє рефрактерність до терапії [11, с. 71].

Хвороба Вільсона - Коновалова або гепатоцеребральна дистрофія (гепато-лентикулярна дегенерація) є спадковим захворюванням з аутосомно-рецесивним типом спадкування, що проявляється переважно в молодому віці і характеризується надмірним накопиченням міді в організмі. З хворобою Вільсона - Коновалова асоційовано різні порушення функції нирок. Знижується величина гломерулярної фільтрації, розвиваються проксимальні тубулярні дефекти, які пов'язані з токсичним ефектом міді на ниркові тубулярні клітини та проявляються аміноацидурією, глюкозурією, урикозурією, гіперфосфатурією та гіперкальціурією. Дистальний ренальний тубулярний ацидоз є сприятливим фактором розвитку нефролітіазу, який зустрічається у 16% пацієнтів з БВ. Нефролітіаз, своєю чергою, дає високу частоту мікрогематурії в цих хворих. Терапія мідь-хелатуючими препаратами у більшості пацієнтів призводить до поліпшення ниркової функції. Водночас сама терапія D-пеніциламіном асоційована з тяжкими побічними ефектами з боку нирок, такими як нефротичний синдром та синдром Гудпасчера. Діагноз ставиться при зниженні рівня церрулоплазміну крові та наявності кільця Кайзера-Флейшера при огляді рогівки за допомогою щілинної лампи, нерідко спостерігається підвищена екскреція міді із сечею та випорожненням [8, с. 16].

Прееклампсія

У сечі вагітних жінок може спостерігатись протеїнурія 0,066 г/л і це може вважатися фізіологічною протеїнурією, обумовленою нирковою гіперфільтрацією при вагітності. При вагітності верхньою межею норми прийнято вважати рівень добової протеїнурії 300 мг [6, с. 37].

Оскільки вміст білка в сечі протягом доби змінюється, правильнішим слід вважати проведення білкового аналізу добової сечі [67, с. 1566].

Необхідно пам'ятати, що протеїнурія при вагітності зустрічається не тільки внаслідок ниркової патології, а є наслідком гестозу. Поєднання протеїнурії, артеріальної гіпертензії та набряків найчастіше зумовлено саме гестозом (прееклампсією) та потребує терапії акушера-гінеколога та терапевта, а не нефролога. Чим раніше виникає протеїнурія, чим вона вираженіша і чим вираженіші інші прояви прееклампсії, тим важча прееклампсія. Протеїнурія при прееклампсії з'являється після 20-го тижня гестації. Розвиток її на 20-22-му тижні можна вважати ранньою появою гестозу. Моніторинг протеїнурії при гестозі нарівні з аналізом інших факторів дозволяє оцінювати ефективність терапії гестозу, що проводиться, і прогнозувати результати вагітності [3, с. 17].

Близько 0,7% жінок після пологів, у яких вагітність ускладнювалася прееклампсією, мають персистуючу протеїнурію (Doust, J., Vandvik). У дослідженні S.Unverdi за результатами нефробіопсії у осіб з персистуючою післяпологовою протеїнурією у 71% випадків (14 пацієнтів) виявляються різні варіанти гломерулонефриту або амілоїдозу. У 29% - мембранопроліферативний гломерулонефрит, у 29% - IgA-нефропатія, у 7% - фокально-сегментарний гломерулонефрит, та у 7% - амілоїдоз [29, с. 1020].

У плані диференціальної діагностики протеїнурії є низка обмежень під час вагітності. Одним із найбільш суттєвих обмежень є процедура пункційної нефробіопсії. У зв'язку з цим надзвичайно важливо у разі розвитку патології до вагітності широко та своєчасно обстежити жінку та планувати настання вагітності [32, с. 580].

Вираження протеїнурії та її поєднання з іншими аномаліями сечового осаду також може допомогти при проведенні диференціальної діагностики (табл. 1.1).

Таблиця 1.1. Диференційна діагностика протеїнурії при вагітності

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Рівень добової протеїнурії | | | |
| 150-300 мг | 300-1000 мг | 1000-3000 мг | Понад 3000 мг |
| Ізольована | | | |
| Фізіологічна протеїнурія вагітних, нефросклероз, нефрити у стадії ремісії | Нефропатія вагітних, прееклампсія, хронічний гломерулонефрит, швидкопрогресуючий гломерулонефрит, амілоїдоз, діабетична нефропатія, паранеопластична нефропатія, септична нефропатія | | |
| У поєднанні з лейкоцитурією | | | |
| Інфекції сечових шляхів | | Ураження нирок при системних захворюваннях сполучної тканини | Ураження нирок при системних захворюваннях сполучної тканини |
| У поєднанні з еритроцитурією (гематурією) | | | |
| Синдром Альпорту, нефросклероз, хронічний тубулоінтерстиціальний нефрит, ниркова кровотеча при передозуванні антикоагулянтами, ДВС-синдромі, акушерських проблемах (передчасне відшарування плаценти, загроза переривання вагітності) | Хронічний гломерулонефрит, швидкопрогресуючий гломерулонефрит, ураження нирок при системних захворюваннях сполучної тканини, паранеопластична нефропатія, септична нефропатія | | |
| Гострий та хронічний тубулоінтерстиціальний нефрит, спадкові нефрити (синдром Альпорта, хвороба тонких мембран) | |  |

У разі виявлення протеїнурії у вагітної необхідна консультація терапевта, а у разі її збереження у повторних аналізах, а також поєднання з іншими аномаліями сечового осаду, необхідна консультація нефролога або уролога [68, с. 51].

Крім захворювань нирок виділяють звані функціональні види протеїнурії, які стосуються категорії фізіологічних. Зокрема, розглядають «маршеву» протеїнурію, гарячкову протеїнурію, гіперфільтраційну протеїнурію (при вагітності). Особливостями такої протеїнурії є її епізодичність, невиразність (значення – 0,066-0,099 г/л, не більше 300 мг/добу) та зв'язок із причинним фактором (лихоманка, фізичні навантаження, вагітність). При підозрі на функціональну протеїнурію необхідно здійснити моніторинг протеїнурії та детальний аналіз анамнезу (рис. 1.3) [35, с. 1066].



Рис. 1.3. Алгоритм диференціальної діагностики протеїнурії: антиДНК – титр антитіл до ДНК, АНЦА – титр антитіл до цитоплазми нейтрофілів, антиГБМ – титр антитіл до гломерулярної базальної мембрани, РФ – ревматоїдний фактор, HbA1c – глікозильований гемоглобін [69, с. 107].

Як видно з рис. 1.3, алгоритм диференціальної діагностики протеїнурії будується на детальному вивченні звичайних клініко-анамнестичних відомостей. На наш погляд у площині суб'єктивного та фізичного обстеження хворого в більшості випадків прихована діагностична відповідь. Більшість досліджень можна виконати лише на рівні поліклініки, направляючи за необхідності пацієнта щодо тих чи інших досліджень у діагностичні центри. Морфологічні методики вимагають обов'язкової госпіталізації до профільних відділень. Більше того, нерідко і підбір терапії при встановленні діагнозу також потребує стаціонарного лікування [39, с. 303].

Для кількісного визначення рівня екскреції альбумінів із сечею використовуються різні методи.

1) Добре відомі індикаторні смужки для вимірювання альбуміну у сечі. Вони ґрунтуються на застосуванні барвників, що реагують на рН.

2) Преципітаційні тести – осадження білків сульфосаліцилової кислоти (або іншими кислотами) або шляхом коагуляції. Чутливість цього методу становить 50-200 мг/л.

3) Імунотурбідиметричний метод - найбільш специфічний і точний для визначення мікроальбумінурії. В основі - латексні частинки з ковалентно пришитим до них альбуміном, які утворюють комплекси з моноклональними антитілами до альбуміну, що знаходяться в розчині (технологія PETINIA -particle enhanced turbidimetric inhibition immunoassay). Чутливість методу становить 1,3 мг/л, а область робочих концентрацій – від 1,3 до 300 мг/л, без розведення. Час аналізу трохи більше 90 з. Перевагою цього є, насамперед, висока точність і специфічність стосовно альбуміну навіть за роботі з малими кількостями рідини. Безумовно, приваблює також простота у використанні, швидкість та дешевизна цього методу дослідження [43, с. 52].

Зазвичай вміст альбумінів визначають у сечі, зібраній за 24 год, хоча зручніше використовувати для цієї мети першу ранкову порцію сечі, або сечу, зібрану вранці за 4 год, або сечу, зібрану за нічний час (8-12 год) [50, с. 208].

Якщо вміст альбумінів визначається в першій ранковій порції або порції сечі, зібраної в нічний час, то рівень екскреції альбумінів з сечею виражають в мг на 1 л сечі. Найчастіше важко буває точно виміряти час, протягом якого збиралася сеча. У таких випадках рекомендується визначати ставлення альбумінів до креатиніну в сечі, особливо у першій ранковій порції. У нормі відношення альбумін/креатинін становить менше 30 мг/г або менше 2,5-3,5 мг/ммоль [71, с. 714].

Таким чином, завданням лікаря первинної ланки є звернення уваги на симптом (протеїнурія), диференціальна діагностика з виділенням ключового синдрому та попередня постановка діагнозу.

# **РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ**

# **2.1. Характеристика пацієнтів та дизайн дослідження**

Дослідження проводилося на базі Перинатального центру місто Київ. Усього у дослідженні прийняли участь 50 вагітних, яких було розподілено на групи. У першу (контрольну) групу увійшли 24 вагітні жінки. Ці жінки не мали гестаційних ускладнень і соматичних захворювань, які впливали на перебіг вагітності та пологів та не потребували додаткової терапії. У другу (основну) групу увійшло 26 жінок на III триместрі вагітності з діагнозом прееклампсія.

Критерії включення до дослідження:

- наявність клінічних та лабораторних проявів прееклампсії;

- одноплідна вагітність;

- поінформована згода пацієнтки на включення до дослідження.

**1 ЕТАП:**

Комплексне обстеження вагітних з прееклампсією

**КОНТРОЛЬНА ГРУПА**

**(n=24)**

фізіологічний перебіг вагітності

**ОСНОВНА ГРУПА**

**(n=26)**

діагноз прееклампсія та діагноз викликані вагітністю набряки з протеїнурією

**2 ЕТАП:**

Визначення динаміки показників протеїнурії та мікроальбумінурії вагітних

Рис. 2.1. Дизайн дослідження

I ЕТАП ДОСЛІДЖЕННЯ: комплексне обстеження вагітних прееклампсією.

II ЕТАП ДОСЛІДЖЕННЯ: визначення динаміки показників протеїнурії та мікроальбумінурії вагітних з діагнозом прееклампсія та з діагнозом викликані вагітністю набряки з протеїнурією. Оцінювали результати додаткових лабораторних та інструментальних досліджень: сечовина, креатинін, альбумін, холестерин і білірубін визначали автоматизованим методом, білок в сечі визначили напівавтоматичним методом, реагент для визначення білку в сечі та лікворі «Білок в сечі та лікворі Спл» (барвник піроголовий червоний) та мікроальбумін визначили напівавтоматичним методом апарат Finecare.

# **2.2. Методи визначення протеїнурії та мікроальбумінурії**

Для об'єктивної оцінки тяжкості прееклампсії використано вивчення скарг, анамнестичних даних, виявлення тривалості перебігу прееклампсії, вираженості набряково-протеїнуричного синдрому; реєстрація систолічного та діастолічного артеріального тиску в динаміці. Проводилося вивчення добової протеїнурії, стану білкового спектру крові, вмісту крові сечовини, креатиніну, білірубіну.

**Метод визначення фракцій білків у крові**

Принцип способу. Принцип електрофоретичного поділу білків ґрунтується на різній швидкості руху молекул білків сироватки крові в постійному електричному полі певної напруженості. Розділені білкові фракції фарбуються барвником. Вимірювання інтенсивності фарбування білкових фракцій проводиться на колориметрі.

**Уреазний метод визначення сечовини у сироватці крові**

Принцип способу. У процесі реакції утворюється індофенол, інтенсивність фарбування оцінюють на спектрофотометрі.

**Уніфікований метод визначення креатиніну у сироватці крові**

Принцип способу. Заснований на реакції Яффе - реакції утворення таутомера пікрата креатиніну. Інтенсивність фарбування оцінюють на спектрофотометрі.

**Уніфікований метод визначення холестерину у сироватці крові**

Принцип способу. У сильнокислому безводному середовищі холестерин взаємодіє з сумішшю сірчаної, оцтової кислот та оцтового ангідриду. У результаті реакції холестерин послідовно окислюється.

В результаті кінцевого окислення іона 3,5-холестодієну виходить забарвлена сполука, розчинена в сірчаній кислоті і дає максимум абсорбції при 410 і 610 нм.

**Уніфікований метод визначення концентрації білірубіну у сироватці крові**

Принцип способу. Для визначення білірубіну в крові проводили реакцію з діазореактивом: при додаванні реактиву до сироватці крові утворюється рожевофіолетовий азобілірубін. Інтенсивність фарбування оцінюють на спектрофотометр.

**Визначення кількості білку в сечі та лікворі «Білок в сечі та лікворі СпЛ»**

Принцип методу:

Білок реагує в кислому середовищі з пірогалоловим червоним і молібдатом утворює забарвлений комплекс. Інтенсивність кольору пропорційна концентрації білку в зразку.

Клінічне значення:

У здорових осіб сеча не містить білок або містить лише його сліди. Зазвичай ниркові клубочки запобігають проходження білку з крові до гломерулярного фільтрату. Виявлення стійкої протеїнурії є найважливішим індикатором захворювання нирок. Підвищена концентрація білку в лікворі (спинномозковій рідині) може бути причиною виникнення інфекцій та внутрішньочерепного тиску. Клінічний діагноз не повинен базуватися на одному показникові, необхідно враховувати клінічні та інші лабораторні дані.

Склад набору:

1. Реагент 1. Барвник: пірогалоловий червоний - 50 mmol/l (ммоль/л), молібдат натрію - 0.04 mmol/l (ммоль/лК)

2. Стандарт. Водний розчин альбуміну - 0.5 g/l (г/л).

3. Інструкція з використання.

4. Паспорт.

Аналітичні характеристики:

1. Лінійність вимірювального діапазону: 0.05 - 3 g/l (г/л).

Відхилення від лінійності не перевищує 3%. Якщо отримані результати були більше, ніж межі лінійності, розведіть зразки 1:1 (в два рази) NaCl 9 g/l (г/л) та помножте результат на два.

2. Чутливість не менш 0.05 g/l (г/л).

3. Коефіцієнт варіації результатів визначень - не більш 3%.

Матеріал для дослідження:

Спинномозкова рідина (СМР), добова сеча, сеча випадковий зразок.

Підготовка зразків для дослідження: СМР та сечу центрифугувати 10 min (хв) при 3000 r/min (об/хв). Стабільність зразків: Сеча добова: Стабільна 8 d (доб) при температурі 2-8°С. Спинномозкова рідина: Стабільний 4 d (доб) при 2-8°С.

Перелік необхідного устаткування:

- спектрофотометричне або колориметричне обладнання з довжиною хвилі 598 nm (нм);

- відповідні кювети з товщиною оптичного шару 1 cm (см);

- загальне лабораторне обладнання.

Підготовка реагентів:

Перед використанням набір витримати при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Всі реагенти готові до використання.

Проведення аналізу:

1. Умови вимірювання:

довжина хвилі 598 nm (нм)

кювета з товщиною оптичного шару 1 cm (см) температура 37 / 15 -25°С

2. Налаштувати прилад на нуль відносно дистильованої води.

3. Наповнення кювети: компоненти реакційної суміші відібрати та вносити в об'ємах, вказаних у таблиці.

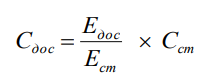
|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Холостий зразок | Стандартний зразок | Дослідний зразок |
| Р1, ml (мл) | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| Стандарт, ці (мкл) | - | 20 | - |
| Зразок, ці (мкл) | - | - | 20 |

Прим. Об'єми реагенту, стандарту та зразку можуть бути пропорційно змінені відповідно До робочого об'єму кювети використовуваного аналізатора.

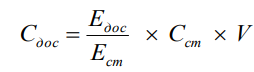
4. Перемішати, інкубувати протягом 5 min (хв) при температурі 37°C або 10 min (хв) при кімнатній температурі.

5. Виміряти оптичну щільність (Е) дослідного зразка та стандарту проти холостого зразка. Забарвлення стабільне протягом 30 min (хв) при кімнатній температурі.

Розрахунок результатів



Добова сеча:



де: Сдос - концентрація білку в дослідному зразку, g/l (г/л); в зразку добової сечі, g/d (г/доб).

Едос - оптична щільність дослідного зразка, одиниць оптичної щільності.

Ест - оптична щільність стандарту, одиниць оптичної щільності.

Сст - вміст альбуміну в стандарті, 0.5 g/l (г/л).

V - об'єм добової сечі, л

Референтні величини:

Грунтуючись на результатах досліджень, проведених лабораторіями, рекомендуємо користуватися нормами, приведеними нижче. Разом з тим, відповідно до правил GLP (Гарної лабораторної практики), кожна лабораторія повинна сама визначити для себе параметри норми, характерні для обстежуваної популяції.

Сеча добова в період вагітності ˂0,15 (г/доб).

**Метод визначення мікроальбуміну**

Мікроальбумін визначали напівавтоматичним методом апарат Finecare.

Аналітична система Finecare  FIA Meter Plus (рис. 2.1) - це портативний імунофлуоресцентний аналізатор, який  слугує для проведення кількісних експрес-тестів методом флуоресцентного імуноаналізу. Аналізатор Finecare всього за кілька хвилин дає надійні кількісні результати визначення різноманітних аналітів у крові або сечі людини.



Рис. 2.1. Аналітична система Finecare  FIA Meter Plus

Референтні величини:

Мікроальбумін в період вагітності ˂3,0 (ммоль/л).

# **2.3. Методи статичної обробки даних**

Статистичну обробку отриманих даних проводили відповідно до правил варіаційної статистики. Обчислювали середнє значення величин (М), помилки середнього (m). Достовірність відмінностей (р) між показниками визначали за t-критерієм Стьюдента. Вірогідними вважали відмінності при р < 0,05.

# **РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

На першому етапі дослідження провели комплексне обстеження вагітних прееклампсією. Вміст сечовини, креатиніну, альбуміну, холестерину і білірубіну в сироватці крові визначали автоматизованим методом на аналізаторі ACCENT-S120 (Польща).

У табл. 3.1 наведені дані результатів комплексного обстеження вагітних прееклампсією основної групи.

*Таблиця 3.1.*

**Біохімічні показники у вагітних жінок.**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показники | Референтні значення | Контрольна група | Основна група: |
| Здорові вагітні жінки (n=24) | Вагітні жінки з діагнозом прееклампсія  (n=26) |
| Сечовина в сироватці крові, ммоль/л | 0,0-8,30 | 4,1±0,30 | 5,1±0,044\* |
| Креатинін в сироватці крові, ммоль/л | 53,0-97,0 | 69,80±0,24 | 80,15±0,18\* |
| Загальний холестерин в сироватці крові,  ммоль/л | 0,0-5,0 | 5,7±0,40 | 6,9±0,40\* |
| Білірубін в сироватці крові, ммоль/л | 0,0-21,0 | 7,8±0,71 | 9,8±0,76\* |
| Альбуміни в сироватці крові, % | 35,0-52,0 | 41,3±1,60 | 51,2±1,81\* |

*Примітка. \* – Різниця достовірна порівняно з контролем (р<0,05)*

З табл. 3.1 видно, що рівень сечовини в сироватці крові в вагітних жінок з прееклампсією (середнє значення 5,1 ммоль/л) знаходиться в межах референтного діапазону. Рівень креатиніну в сироватці крові (середнє значення 80,15 ммоль/л) також знаходиться в межах референтного діапазону. Загальний холестерин в сироватці крові (середнє значення 6,9 ммоль/л) перевищує верхню межу референтного діапазону, що може вказувати на збільшення ризику серцево-судинних ускладнень. Рівень білірубіну в сироватці крові (середнє значення 9,8 ммоль/л) також перевищує верхню межу референтного діапазону. Відносний вміст альбумінів в сироватці крові (середнє значення 51,2%) знаходиться в межах референтного діапазону.

Ці результати можуть свідчити про можливі порушення функції нирок, збільшення ризику серцево-судинних ускладнень та пошкодження печінки в вагітних з прееклампсією.

З табл. 3.1 видно, що сечовина в сироватці крові: у контрольній групі вагітних жінок середнє значення сечовини становило 4,1 ммоль/л. Зазначене значення знаходиться в межах референтного діапазону (0,0-8,30 ммоль/л).

Креатинін в сироватці крові: Середнє значення креатиніну у контрольній групі становило 69,80 ммоль/л. Зазначене значення також знаходиться в межах референтного діапазону (53,0-97,0 ммоль/л).

Загальний холестерин в сироватці крові: Середнє значення загального холестерину у контрольній групі було 5,7 ммоль/л. Зазначене значення знаходиться в межах референтного діапазону (0,0-5,0 ммоль/л).

Білірубін в сироватці крові: Середнє значення білірубіну у контрольній групі складало 7,8 ммоль/л. Зазначене значення знаходиться в межах референтного діапазону (0,0-21,0 ммоль/л).

Альбуміни в сироватці крові: Середнє значення альбумінів у контрольній групі становило 41,3%. Зазначене значення також знаходиться в межах референтного діапазону (35,0-52,0%).

Ці результати вказують на нормальні значення біохімічних показників у контрольній групі вагітних жінок. Вони можуть служити для порівняння з показниками у вагітних з іншими станами, наприклад, прееклампсією.

Отримані показники виражено на рис. 3.1. Графік відображає результати двох груп. Основна група (вагітні з прееклампсією) виділені по кількості пацієнтів – 26, контрольная група, відповідно, 24.

Рис. 3.1. Середні біохімічні показники у вагітних жінок з прееклампсією та жінок без преекламсії.

З рис. 3.1 видно, що у вагітних жінок з прееклампсією спостерігаються певні зміни біохімічних показників у порівнянні з контрольною групою здорових вагітних жінок.

В основній групі вагітних з прееклампсією відзначаються:

1. Збільшений рівень сечовини в сироватці крові, що може свідчити про порушення функції нирок.

2. Збільшений рівень креатиніну в сироватці крові, що також може вказувати на проблеми з нирками.

3. Збільшений загальний холестерин в сироватці крові, що може бути пов'язано з порушеннями обміну ліпідів у організмі.

4. Збільшений рівень білірубіну в сироватці крові, що може вказувати на порушення функції печінки або інші проблеми з жовчною системою.

5. Знижений рівень альбумінів в сироватці крові, що може свідчити про порушення синтезу білків у печінці або погіршену здатність організму зберігати білки.

Ці зміни в біохімічних показниках можуть бути індикаторами пошкодження нирок, печінки та порушень метаболізму, які часто спостерігаються при прееклампсії. Важливо враховувати ці зміни при діагностиці та моніторингу хворих на прееклампсію і вчасно приймати необхідні заходи для збереження здоров'я матері та плода.

Отже, на основі аналізу рис. 3.1 біохімічних показників у вагітних з прееклампсією можна зробити наступний висновок:

Вагітні жінки з діагнозом прееклампсії мають показники, які відрізняються від тих, що спостерігаються у здорових вагітних жінок (контрольна група). У вагітних з прееклампсією спостерігається підвищений рівень сечовини, креатиніну, загального холестерину та білірубіну в сироватці крові, а також знижений рівень альбумінів. Ці зміни можуть вказувати на пошкодження нирок, печінки та порушення метаболізму.

Цей аналіз дозволяє нам краще розуміти характеристики біохімічних показників у вагітних з прееклампсією та може слугувати основою для дальшого дослідження та розвитку методів діагностики та моніторингу цього стану. Важливо враховувати ці зміни для своєчасного виявлення та лікування прееклампсії з метою збереження здоров'я матері та плода.

На другому етапі дослідження провели визначення динаміки показників протеїнурії та мікроальбумінурії вагітних з діагнозом прееклампсія. Білок в сечі визначали напівавтоматичним методом, реагент для визначення білку в сечі та лікворі «Білок в сечі та лікворі Спл» (барвник піроголовий червоний) (Україна м. Харків) та мікроальбумін в сечі визначали на аналізаторі Finecare FIA Meter Plus FS-113 (Китай) для проведення кількісних експрес-тестів методом ІФА.

Finecare FIA Meter Plus FS-113 (Китай) є аналізатором для визначення різних показників у біологічних рідинах, включаючи сечу. Одним із параметрів, які можна виміряти на цьому аналізаторі, є рівень мікроальбуміну в сечі.

Мікроальбумін (Microalbumin) є низькомолекулярною формою білка альбуміну, яка може з'являтися в сечі при ранніх ознаках пошкодження нирок або інших захворювань. Вимірювання рівня мікроальбуміну в сечі може бути важливим елементом оцінки функції нирок та виявлення проблем з ними.

Finecare FIA Meter Plus FS-113 здатний виконувати імунохімічний аналіз, використовуючи флуоресцентні методи для вимірювання мікроальбуміну в сечі. Він має спеціально розроблені реагенти, які реагують з мікроальбуміном і створюють флуоресцентний сигнал, який потім можна виміряти за допомогою аналізатора.

Важливо зауважити, що точність та надійність вимірювань на аналізаторі Finecare FIA Meter Plus FS-113 може залежати від якості реагентів, коректного виконання процедури та дотримання інструкцій, а також від умов зберігання та транспортування пробок.

У табл. 3.2 наведені дані результатів динаміки показників протеїнурії та мікроальбумінурії вагітних з діагнозом прееклампсія основної групи (n=26). З табл. 3.2 видно, що загальний білок в сироватці крові в основній групі вагітних з прееклампсією (56,4 г/л) виходить за нижню межу референтного діапазону (66,0-87,0 г/л). Це може свідчити про зниження рівня білка в крові, що може бути пов'язане з пошкодженням нирок та протеїнурією.

*Таблиця 3.2*

**Динаміка показників протеїнурії та мікроальбумінурії вагітних з діагнозом прееклампсія**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показники | Референтні значення | Контрольна група | Основна група: |
| Здорові вагітні жінки (n=24) | Вагітні жінки з діагнозом прееклампсія  (n=26) |
| Загальний білок в сироватці крові, г/л | 66,0-87,0 | 71,6±2,14 | 56,4±3,48\* |
| білок в сечі, г/л | <0,15 | 0,15±0,54 | 1,3±1,20\* |
| Мікроальбумін в сечі, мг/л | До 30,0 | 9,3±0,28 | 31,5±0,85\* |

*Примітка. \* – Різниця достовірна порівняно з контролем (р<0,05)*

Рівень білка в сечі в основній групі (1,3 г/л) перевищує референтне значення (<0,15 г/л). Це свідчить про протеїнурію, тобто виведення білка через сечовий тракт, що може бути ознакою ураження нирок.

Середнє значення мікроальбуміну в сечі в основній групі вагітних з прееклампсією (31,5 мг/л) перевищує референтне значення (до 30,0 мг/л). Це вказує на наявність мікроальбумінурії, тобто видалення мікроальбуміну через сечовий тракт. Підвищений рівень мікроальбуміну може бути ознакою ураження клубочків нирок та пошкодження ниркової функції, що є характерним для прееклампсії у вагітних жінок.

Таким чином, аналіз таблиці динаміки показників протеїнурії та мікроальбумінурії вагітних з діагнозом прееклампсія показує наявність патологічного виведення білка через сечовий тракт (протеїнурія) та підвищений рівень мікроальбуміну в сечі (мікроальбумінурія). Ці показники можуть свідчити про ураження нирок і вказувати на розвиток прееклампсії у вагітних жінок. Прееклампсія є серйозним станом, що може вплинути на здоров'я як матері, так і плода, і вимагає уваги та відповідного лікування з боку медичного персоналу.

У табл. 3.2 наведені дані результатів динаміки показників протеїнурії та мікроальбумінурії вагітних контрольної групи.

З табл. 3.2 видно, що загальний білок в сироватці крові: Референтні значення становлять від 66,0 до 87,0 г/л, а середнє значення в контрольній групі склало 71,6 г/л зі стандартним відхиленням 2,14 г/л. Це означає, що середнє значення білка в крові вагітних жінок знаходиться в межах норми.

Білок в сечі: Референтні значення менше 0,15 г/л, а середнє значення в контрольній групі склало 0,15 г/л зі стандартним відхиленням 0,54 г/л. Це означає, що білок в сечі вагітних жінок знаходиться в межах норми або має дуже незначне збільшення.

Мікроальбумін в сечі: Референтні значення до 30,0 мг/л, а середнє значення в контрольній групі склало 9,3 мг/л зі стандартним відхиленням 0,28 мг/л. Це означає, що рівень мікроальбуміну в сечі вагітних жінок знаходиться в межах норми.

Загалом, на основі цих даних можна зробити висновок, що в контрольній групі вагітних жінок спостерігається нормальний рівень протеїнурії та мікроальбумінурії.

Таким чином, на основі наданих даних можна зробити висновок, що контрольна група вагітних жінок має нормальні рівні протеїнурії та мікроальбумінурії. Проте, для повноцінної оцінки стану вагітності та виявлення будь-яких аномалій в роботі нирок або пошкодження сечовивідних шляхів, слід провести додаткові клінічні дослідження та порівняти результати з нормативними показниками для вагітних жінок. Важливо також враховувати симптоми та історію хвороби кожної вагітної жінки, оскільки можуть бути індивідуальні особливості та фактори, які можуть вплинути на показники протеїнурії та мікроальбумінурії.

Отримані показники виражено на рис. 3.2. Графік відображає результати двох груп. Основна група (вагітні з прееклампсією) виділені по кількості пацієнтів – 26, контрольная група, відповідно, 24.

Рис. 3.2. Середні показників протеїнурії та мікроальбумінурії у вагітних жінок з прееклампсією та жінок без преекламсії

З рис. 3.2 видно, що в контрольній групі (з нормальною вагітністю) середні значення показників білка в сироватці крові та білка в сечі перебувають у межах референтних значень.

У основній групі (вагітні жінки з діагнозом прееклампсії) спостерігаються зміни в показниках протеїнурії та мікроальбумінурії. Середнє значення загального білка в сироватці крові знижене у порівнянні з контрольною групою (56,4 г/л проти 71,6 г/л у контрольній групі). Це може свідчити про знижену концентрацію білка в крові внаслідок протеїнурії, що є характерним для прееклампсії.

Показники білка в сечі та мікроальбуміну в сечі в основній групі перебувають поза референтними значеннями. Середнє значення білка в сечі становить 1,3 г/л, що перевищує референтне значення (менше 0,15 г/л). Також, середнє значення мікроальбуміну в сечі становить 31,5 мг/л, що також перевищує референтне значення (до 30,0 мг/л). Це свідчить про протеїнурію та мікроальбумінурію, що є характерними ознаками пошкодження нирок при прееклампсії.

Отже, аналізуючи рис. 3.2, ми можемо побачити, що вагітні жінки з діагнозом прееклампсії мають збільшену протеїнурію та мікроальбумінурію порівняно з нормальними вагітними. Ці зміни можуть свідчать про пошкодження нирок та вищу проникність капілярних стінок, що призводить до виходу білку та мікроальбуміну в сечу. Це є характерними ознаками протеїнурії та мікроальбумінурії, які часто спостерігаються при прееклампсії.

Динаміка показників протеїнурії та мікроальбумінурії вагітних полягає в тому, що вагітні жінки з діагнозом прееклампсії мають вищі рівні протеїнурії та мікроальбумінурії порівняно з нормальними вагітними. Ці зміни свідчать про можливе пошкодження нирок та порушення їх функції при прееклампсії. Аналіз цих показників може бути важливим для діагностики та контролю стану прееклампсії у вагітних жінок, а також для планування лікування та моніторингу його ефективності.

# **ВИСНОВКИ**

1. В результаті досліджень було показано, що рівень сечовини та креатиніну в сироватці крові у вагітних з прееклампсією збільшувались, що може свідчити про порушення функції нирок. Збільшення вмісту загального холестерину в сироватці крові може бути пов'язано з порушеннями обміну ліпідів в організмі у вагітних з прееклампсією. Збільшений рівень білірубіну в сироватці крові у вагітних з прееклампсією може вказувати на порушення функції печінки або інші проблеми з жовчною системою. Знижений рівень альбумінів в сироватці крові у вагітних з прееклампсією може свідчити про порушення синтезу білків у печінці або погіршену здатність організму зберігати білки.

2. В результаті досліджень було показано, що вміст загального білка в сироватці крові зменшувався у жінок з прееклампсією. Білок в сечі та у сироватці крові у жінок з прееклампсією збільшувався. Мікроальбумін в сечі збільшувався у жінок з прееклампсією. Це свідчить про протеїнурію та мікроальбумінурію, що є характерними ознаками пошкодження нирок при прееклампсії.

# **СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ**

1. Артьоменко В.В., Манасова Г.С., Берлінська Л.І., Кузьмін Н.В. Сучасні аспекти етіології та патогенезу прееклампсії з позиції синдрому внутрішньочеревної гіпертензії. *Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України*. Випуск 2 (42) 2018. С. 20-24.
2. Бабій Н. В., Юзько О. М. Патогенетичні особливості контролю за перебігом переклампсії у вагітних та її вплив на серцево-судинну систему (огляд літератури). *Клінічна та експериментальна патологія*. 2022. Т.21, № 2 (80). С. 50-57
3. Бильченко А.В. Микроальбуминурия – специфический маркер высокого кардиоваскулярного риска и её коррекция у больных артериальной гипертензией [Текст]: методические рекомендации / А.В. Бильченко; Харьковская медицинская академия последипломного образования. К.2011. 25с.
4. Венцковський Б. М. Акушерство: підручник / за ред. Б. М. Венцковського, Г. К. Степанківської, В. П. Лакатоша.  К.: ВСВ Медицина, 2012.— 390 с.
5. Грищенко В. І. Акушерство і гінекологія: у 2 кн.  Книга 1: Акушерство: Підручник для ВНЗ ІІІ - ІV р. а. 3-є вид., випр. Допущено МОЗ / В. І. Грищенко, М. О. Щербина, Б. М. Венцківський та ін.; за ред. В. І. Грищенка, М. О. Щербини.  К., 2017.— 424 с.
6. Грищенко О. В., Лахно І. В., Пак С. О., Шевченко О. І., Сторчак Г. В., Дудко В. Л. Рівень ускладнень вагітності, пологів і пуерперю у жінок з прееклампсією. *Збірник наукових праці асоціації акушерів-гінекологів України*. Випуск 1 (39) 2017. С. 37-41.
7. Запорожана В. М. Акушерство та гінекологія: У 4 т. - Т. 1: Акушерство: Нац. підручник для мед. ВНЗ ІV р. а. - 2-ге вид., випр. Затверджено МОЗ і МОН / За ред. В. М. Запорожана.  К., 2017.  1032 с.
8. Иванов Д.Д. Микроальбуминурия: акцент на первичной профилактике / Д.Д. Иванов // *Здоров’я України*. 2010. №19(248). С.16-17.
9. Лоскутова Т.О. Ефективність прогнозування прееклампсії у вагітних. *Медичні перспективи*. 2014. Т. 19. № 1. С. 101-106.
10. Лоскутова Т. О. Розвиток ускладнень гестації у вагітних з прееклампсією, асоційованою з тромбо-філією / Т. О. Лоскутова // *Мед. перспективи*. 2016. Т. 21, № 1. С. 64–70
11. Михайловська Н. С. Алгоритм діяльності сімейного лікаря при основних захворюваннях сечовидільної системи: навч.-метод. посіб. до практ. занять та самостійної роботи студентів VI курсу з дисципліни «Загальна практика - сімейна медицина» / Н. С. Михайловська, О. О. Лісова, Л.Є. Міняйленко. Запоріжжя: ЗДМУ, 2018. 148 с.
12. Міністерство охорони здоров’я України. Про Затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Гіпертензивні розлади під час вагітності, пологів та у післяпологовому періоді». Наказ Міністерства охорони здоров’я України від 24.01.2022 № 151 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2022[цитовано 2022 Тра 30]. Доступно: https://moz.gov.ua/uploads/7/35591-dn\_151\_24\_01\_2022\_dod.pdf
13. Падченко А.С., Венцківська І.Б. Роль співвідношення PLGF/SFLT-1 у прогнозуванні прееклампсії (огляд літератури). *Украинский научно-медицинский молодежный журнал*. 2019. № 1 (109). С. 25-34.
14. Пиріг Л.А. Нефрологія: Національний підручник / Л.А. Пиріг, Д.Д. Іванов, О.І. Таран (та ін.); за ред. академіка НАМН України, д.м.н., проф. кафедри нефрології та нирково-замісної терапії Пирога Л.А., д.м.н., проф., зав. Кафедри нефрології та нирково-замісної терапії Д.Д. Іванова. Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2014. 292 с.
15. Прееклампсія: Лікування та прогноз. *Репродуктивное здоровье женщины.* 2020. № 1 (42). С. 9.
16. Таран О.І. Скринінг деяких захворювань нирок // *Новости медицины и фармации*. 2016. № 7(580). С. 29-32.
17. Almeida Silvana T., Katz, Leila, Coutinho, Isabela, Amorim, Melania M. R., Validation of fullPIERS model for prediction of adverse outcomes among women with severe preeclampsia, International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics, 2017,138, Р. 142-147.
18. Amin S. V., Illipilla S., Hebbar S., Rai L., Kumar P., Pai M. V., Quantifying Proteinuria in Hypertensive Disorders of Pregnancy, *International Journal of Hypertension*, 2014, Р. 94-98.
19. Auger Nathalie, Fraser, William D., Schnitzer, Mireille, Leduc, Line, HealyProfitos, Jessica, Paradis, Gilles, Recurrent preeclampsia and subsequent cardiovascular risk, Heart (British Cardiac Society), 2017, 103, Р. 235-243.
20. Behrens I, Basit S, Melbye M, Lykke JA, Wohlfahrt J, Bundgaard H, et al. Risk of post-pregnancy hypertension in women with a history of hypertensive disorders of pregnancy: nationwide cohort study. BMJ [Internet]. 2017[cited 2022 May 30];358: j3078. Available from: https://www.bmj.com/content/358/bmj.j3078 doi: 10.1136/bmj.j3078
21. Benschop, Laura, Duvekot, Johannes J., Versmissen, Jorie, van Broekhoven, Valeska, Steegers, Eric A. P., Roeters van Lennep, Jeanine E., Blood Pressure Profile 1 Year After Severe Preeclampsia, Hypertension (Dallas, Tex. : 1979), 2018, 71, Р 491-498.
22. Bhatti, S., Cordina, M., Penna, L., Sherwood, R., Dew, T., Kametas, N. A., The effect of ethnicity on the performance of protein- creatinine ratio in the prediction of significant proteinuria in pregnancies at risk of or with established hypertension: an implementation audit and cost implications, Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica, 2018, 97, Р. 598-607.
23. Black, Mary Helen, Zhou, Hui, Sacks, David A., Dublin, Sascha, Lawrence, Jean M., Harrison, Teresa N., Reynolds, Kristi, Hypertensive disorders first identified in pregnancy increase risk for incident prehypertension and hypertension in the year after delivery, Journal of Hypertension, 2016, 34, Р. 728-735.
24. Boghossian, Nansi S., Albert, Paul S., Mendola, Pauline, Grantz, Katherine L., Yeung, Edwina, Delivery Blood Pressure and Other First Pregnancy Risk Factors in Relation to Hypertensive Disorders in Second Pregnancies, American Journal of Hypertension, 2015, 28, Р. 1172-1179.
25. Bokslag, Anouk, Teunissen, Pim W., Franssen, Constantijn, van Kesteren, Floortje, Kamp, Otto, Ganzevoort, Wessel, Paulus, Walter J., de Groot, Christianne J. M., Effect of earlyonset preeclampsia on cardiovascular risk in the fifth decade of life, American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2017, 216, 523. Р.150-153.
26. Brown, M., Magee, L., Kenny, L., Karumanchi, A., McCarthy, F., Saito, S., Hall, D., Warren, C., Adoyi, G., Ishaku, S., on behalf of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). Hypertension, 2018, 72, Р. 24-43.
27. Canoy, D., Cairns, B. J., Balkwill, A., Wright, F. L., Khalil, A., Beral, V., Green, J., Reeves, G., Hypertension in pregnancy and risk of coronary heart disease and stroke: A prospective study in a large UK cohort, International Journal of Cardiology, 2016, 222, Р. 1012-1018.
28. Debray TP, Damen JA, Snell KI, Ensor J, Hooft L, Reitsma JB, Riley RD, Moons KG. A guide to systematic review and meta-analysis of prediction model performance. British Medical Journal 2017 Jan 5; Р. 356.
29. Doust, J., Vandvik, P. O., Qaseem, A., Mustafa, R. A., Horvath, A. R., Frances, A., Al-Ansary, L., Bossuyt, P., Ward, R. L., Kopp, I., Gollogly, L., Schunemann, H., Glasziou, P. Guidance for modifying the definition of diseases: A checklist. JAMA Internal Medicine,2017, 177(7), Р. 1020-1025.
30. Ebbing, Cathrine, Rasmussen, Svein, Skjaerven, Rolv, Irgens, Lorentz M., Risk factors for recurrence of hypertensive disorders of pregnancy, a population-based cohort study, Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica, 2017, 96, Р. 243-250.
31. Egeland GM, Klungsøyr K, Оyen N, Tell GS, Næss О, Skjærven R. Preconception cardiovascular risk factor diff erences between gestational hypertension and preeclampsia: cohort norway study. *Hypertension*. 2016;67(6). Р. 1173-1180.
32. Elia EG, Robb AO, Hemming K, Price MJ, Riley RD, French-Constant A, Denison FC, Kilby MD, Morris RK, Stock SJ. Is the first urinary albumin/creatinine ratio (ACR) in women with suspected preeclampsia a prognostic factor for maternal and neonatal adverse outcome? A retrospective cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017 May;96(5). Р. 580-588.
33. Fox A, McHugh S, Browne J, Kenny LC, Fitzgerald A, Khashan AS, et al. Estimating the cost of preeclampsia in the healthcare system: cross- sectional study using data from SCOPE study (Screening for Pregnancy End Points). *Hypertension*. 2017, 70(6). Р.1243-1249.
34. Giannakou K, Evangelou E, Papatheodorou SI. Genetic and non-genetic risk factors for pre-eclampsia: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(6). Р.720-730.
35. Goulopoulou S. Maternal vascular physiology in preeclampsia. *Hypertension.* 2017;70(6). Р. 1066-1073.
36. Grandi, S. M., Vallee-Pouliot, K., Reynier, P., Eberg, M., Platt, R. W., Arel, R., Basso, O., Filion, K. B., Hypertensive Disorders in Pregnancy and the Risk of Subsequent Cardiovascular Disease, *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 2017, 31, Р. 412-421.
37. Heida KY, Bots ML, de Groot CJ, van Dunné FM, Hammoud NM, Hoek A, et al. Cardiovascular risk management after reproductive and pregnancy- related disorders: a Dutch multidisciplinary evidence- based guideline. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(17). Р.1863-1879.
38. Hutcheon JA, Stephansson O, Cnattingius S, Bodnar LM, Wikström AK, Johansson K. Pregnancy weight gain before diagnosis and risk of preeclampsia: a population- based cohort study in nulliparous women. *Hypertension.* 2018, 72(2). Р.433-441.
39. Jayaballa M, Sood S, Alahakoon I, Padmanabhan S, Cheung NW, Lee V. Microalbuminuria is a predictor of adverse pregnancy outcomes including preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2015 Oct;5(4). Р.303-7.
40. Kalafat E, Thilaganathan B. Cardiovascular origins of preeclampsia. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2017,29(6). Р.383-389.
41. Kalafat E, Sukur YE, Abdi A, Thilaganathan B, Khalil A. Metformin for the prevention of hypertensive disorders of pregnancy in women with gestational diabetes and obesity: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018,52(6). Р.706-714.
42. Kalafat E, Laoreti A, Khalil A, Da Silva Costa F, Thilaganathan B. Ophthalmic artery Doppler for prediction of pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018,51(6). Р.731-737.
43. Kasper Pihl, Steen Sørensen, Finn Stener Jørgensen. P 35 First trimester maternal serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in prediction of preeclampsia in nulliparous women // *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women`s Cardiovascular Health*. 2017.Vol. 9. Р. 52-53.
44. Kucukgoz Gulec, U., Sucu, M., Ozgunen, F. T., Buyukkurt, S., Guzel, A. B., Paydas, S., Spot Urine Protein-to-Creatinine Ratio to Predict the Magnitude of 24- Hour Total Proteinuria in Preeclampsia of Varying Severity, Journal of Obstetrics & Gynaecology Canada: JOGC, 2017, 21, Р. 21.
45. Li F, Kakoki M, Smid M, Boggess K, Wilder J, Hiller S, et al. Causative eff ects of genetically determined high maternal/fetal endothelin-1 on preeclampsia-like conditions in mice. *Hypertension.* 2018, 71(5). Р.894-903.
46. Li F, Chen QX, Peng B, Chen Y, Yao T, Wang G. Microalbuminuria in patients with acute ischemic stroke. *Neurol Res*. 2019 Jun;41(6). Р.498-503.
47. Lokki AI, Daly E, Triebwasser M, et al. Protective low-frequency variants for preeclampsia in the Fms related tyrosine kinase 1 gene in the Finnish population. *Hypertension*. 2017, 70(2). Р. 365-371.
48. Maher GM, O’Keeff e GW, Kearney PM, Kenny LC, Dinan TG, Mattsson M, et al. Association of hypertensive disorders of pregnancy with risk of neurodevelopmental disorders in off spring: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2018, 75(8). Р. 809-819.
49. Masnadi Shirazi K, Khayati S, Baradaran Binazir M, Nikniaz Z. Relationship between microalbuminuria and disease activity in patients with ulcerative colitis. *Middle East J Dig Dis*. 2020 Jan, 12(1). Р. 34-38.
50. Milic NM, Milin- Lazovic J, Weissgerber TL, Trajkovic G, White WM, Garovic VD. Preclinical atherosclerosis at the time of pre-eclamptic pregnancy and up to 10 years postpartum: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018, 49(1). Р. 110-115.
51. Morgan HL, Butler E, Ritchie S, Herse F, Dechend R, Beattie E, et al. Modeling superimposed preeclampsia using Ang II (Angiotensin II) infusion in pregnant stroke- prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*. 2018, 72(1). Р. 208-218.
52. McGinnis R, Steinthorsdottir V, Williams NO, Thorleifsson G, Shooter S, Hjartardottir S, et al. Variants in the fetal genome near FLT1 are associated with risk of preeclampsia. *Nat Genet*. 2017, 49(8). Р.1255-1260.
53. Odutayo A, Wong CX, Farkouh M, Altman DG, Hopewell S,Emdin CA, et al. AKI and long-term risk for cardiovascular events and mortality. *J Am Soc Nephrol.* 2017, 28(1). Р.377-387.
54. Nilgün Tekkeşin, Asena Ayar. Maternal urinary NGAL levels for diagnosis of preeclampsia in pregnant woman: a protential diagnostic biomarker // *Nobel Med.* 2015. Vol. 11(3). Р. 37-41.
55. Nisar, N., Akhtar, N., Dars, S., Diagnostic accuracy of spot urine protein-creatinine ratio in women with preeclapmsia, *Medical Forum Monthly*, 2017. 28, Р. 6-10.
56. Noronha Neto, C., Maia, S. S. B., Katz, L., Coutinho, I. C., Souza, A. R., Amorim, M. M., Clonidine versus captopril for severe postpartum hypertension: A randomized controlled trial, *PLoS ONE*, 2017. 12. Р.68-74.
57. Nzelu, Diane, Dumitrascu-Biris, Dan, Hunt, Katharine F., Cordina, Mark, Kametas, Nikos A., Pregnancy outcomes in women with previous gestational hypertension: A cohort study to guide counselling and management, *Pregnancy Hypertension*, 2017.Р. 18-29.
58. Patel MP, Simmons BB. A review of the prevention and treatment of microalbuminuria in normotensive type 2 diabetes. *Consultant.* 2019, 59(7). Р. 195-198.
59. Perry H, Khalil A, Thilaganathan B. Preeclampsia and the cardiovascular system: an update. *Trends Cardiovasc Med*.2018, 28(8). Р.505-513.
60. Poon, L. C., Wright, D., Rolnik, D. L., Syngelaki, A., Delgado, J. L., Tsokaki, T., Leipold, G., Akolekar, R., Shearing, S., De Stefani, L., Jani, J. C., Plasencia, W., Evangelinakis, N., Gonzalez Vanegas, O., Persico, N., Nicolaides, K. H., Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention trial: effect of aspirin in prevention of preterm preeclampsia in subgroups of women according to their characteristics and medical and obstetrical history, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2017, 217. Р. 285-298.
61. Sedaghat S, van Sloten TT, Laurent S, London GM, Pannier B, Kavousi M, et al. Common carotid artery diameter and risk of cardiovascular events and mortality: pooled analyses of Four cohort studies. *Hypertension*. 2018, 72(1). Р.85-92.
62. Serrano NC, Guio- Mahecha E, Quintero- Lesmes DC, Becerra-Bayona S, Paez MC, Beltran M, et al. Lipid profi le, plasma apolipoproteins, and pre-eclampsia risk in the GenPE casecontrol study. *Atherosclerosis.* 2018, 276. Р.189-194.
63. Sharma, Kj, Greene, N, Kilpatrick, Sj, Oral labetalol compared to oral nifedipine for postpartum hypertension: a randomized controlled trial, *Hypertension in pregnancy*, 2017, 36, Р. 44-47.
64. Singh H, Samal S, Mahapatro A, Ghose S. Comparison of obstetric outcome in pregnant women with and without microalbuminuria*. J Nat Sci Biol Med*. 2015 Jan-Jun;6(1). Р. 120-124.
65. Song C, Burgess S, Eicher JD, O’Donnell CJ, Johnson AD. Causal eff ect of plasminogen activator inhibitor type 1 on coronary heart disease*. J Am Heart Assoc*]. 2017, 6(6). Р.49-58.
66. Scantlebury DC, Kattah AG, Weissgerber TL, Agarwal S, Mielke MM, Weaver AL, et al. Impact of a history of hypertension in pregnancy on later diagnosis of atrial fi brillation. *J Am Heart Assoc*. 2018, 7(10). Р.75-84.
67. Tangren JS, Powe CE, Ankers E, Ecker J, Bramham K, Hladunewich MA, et al. Pregnancy outcomes after clinical recovery from AKI. *J Am Soc Nephrol*. 2017, 28(5). Р.1566-1574.
68. Thangaratinam, S., Allotey, J., Marlin, N., Dodds, J., Cheong-See, F., von Dadelszen, P., Ganzevoort, W., Akkermans, J., Kerry, S., Mol, B. W., Moons, K. G. M., Riley, R. D., Khan, K. S., Prediction of complications in early-onset preeclampsia (PREP): Development and external multinational validation of prognostic models, *BMC Medicine*, 2017, 15, Р.68-75.
69. Theilen LH, Meeks H, Fraser A, Esplin MS, Smith KR, Varner MW. Long-term mortality risk and life expectancy following recurrent hypertensive disease of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2018. 219(1). Р.107-110.
70. Tooher J, Thornton C, Makris A, Ogle R, Korda A, Hennessy A. All hypertensive disorders of pregnancy increase the risk of future cardiovascular disease. *Hypertension*. 2017.70(4). Р.798-803.
71. Thilaganathan B. Pre-eclampsia and the cardiovascular- placental axis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018. 51(6). Р.714-717.
72. Turanov AA, Lo A, Hassler MR, Makris A, Ashar- Patel A, Alterman JF, et al. RNAi modulation of placental sFLT1 for the treatment of preeclampsia. *Nat Biotechnol.* 2018. 10. Р. 10-38.
73. Ukah, U. V., Payne, B., Hutcheon, J. A., Ansermino, J. M., Ganzevoort, W., Thangaratinam, S., Magee, L. A., von Dadelszen, P., Assessment of the fullPIERS Risk Prediction Model in Women With Early-Onset *Preeclampsia Hypertension*, 2018, 71, Р. 659-665.
74. Ukah, U. V., Payne, B., Lee, T., Magee, L. A., Von Dadelszen, P., External Validation of the fullPIERS Model for Predicting Adverse Maternal Outcomes in Pregnancy Hypertension in Low- and MiddleIncome Countries, *Hypertension*, 2017, 69, Р. 705-711.
75. Ukah, U. Vivian, Hutcheon, Jennifer A., Payne, Beth, Haslam, Matthew D., Vatish, Manu, Ansermino, J. Mark, Brown, Helen, Magee, Laura A., von Dadelszen, Peter, Placental Growth Factor as a Prognostic Tool in Women With Hypertensive Disorders of Pregnancy: A Systematic Review, *Hypertension* 2017, 70, Р. 1228- 1237.
76. Wu, Pensee, Haththotuwa, Randula, Kwok, Chun Shing, Babu, Aswin, Kotronias, Rafail A., Rushton, Claire, Zaman, Azfar, Fryer, Anthony A., Kadam, Umesh, Chew-Graham, Carolyn A., Mamas, Mamas A., Preeclampsia and Future Cardiovascular Health: A Systematic Review and MetaAnalysis, Circulation. *Cardiovascular quality and outcomes*, 2017. 10, Р.91-105.
77. Yuping Wang, Yang Gu, Susan Loyd, Xiuyue Jia and Lynn J. Groome. Increased urinary levels of podocyte glycoproteins, matrix metallopeptidases, inﬂammatory cytokines, and kidney injury biomarkers in women with preeclampsia// Am. J. *Physiol. Renal. Physiol.* 2015. Vol. 309. Р. 1009-1017.
78. Zen M, Padmanabhan S, Cheung NW, Kirby A, Jesudason S, Alahakoon TI, Lee VW. Microalbuminuria as an early predictor of preeclampsia in the pre-gestational diabetic population: A prospective cohort study. *Pregnancy Hypertens*. 2019, 15. Р.182-188.