



Коньков Д.Г. Доктор медичних наук, професор кафедри акушерства і гінекології №1 Вінницького національного медичного університету ім. Н.І. Пирогова. Член Асоціації акушерів гінекологів України. Член Асоціації фармакологів України. Член Міжнародного Союзу фундаментальної та клінічної фармакології (IUPHAR). Член Європейського Товариства симуляцій навчання в медицині (SESAM). Член Європейської Асоціації Медичної освіти (AMEE), Секретар Української Асоціації Медичних Освітніх Симуляційних Технологій. Національний експерт Українсько-Швейцарської програми «Здоров'я матері та дитини». Експерт з проведення акредитаційної експертизи при Національній агенції забезпечення якості вищої освіти. Проходив стажування в Швейцарії, Австрії, Португалії, Німеччині та Великобританії. Автор та співавтор 304 наукових друкованих праць, в тому числі шости монографій, трьох клінічних протоколів, 17 патентів, 8 інформаційних листів, 9 навчально-методичних посібників для інтернів та лікарів, 4 підручників. Запровадив у наук. обіг поняття та термін «ґестаційна ендотеліопатія».



Медведь В.І. Член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор, заслужений лікар України, завідувач відділення внутрішньої патології вагітних ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України». Автор понад 500 наукових праць, серед яких монографії «Вступ до клініки екстрагенітальної патології вагітних», «Екстрагенітальна патологія вагітних. Про головне», «Вроджені вади серця і вагітність», «Драматична екстрагенітальна патологія вагітних, 25 клінічних ілюстрацій», «Небайдужі думки про медицину і медиків» та інші, національні підручники, практичні посібники, розділи в енциклопедях, клінічні настанови та протоколи МОЗ України, патенти тощо. Автор мемуарно-публіцистичних книжок «Академіки про медицину, час і про себе» «Діалоги про медицину і життя», «Про вчителів, попередників, старших друзів», нарисів та оповідань. Засновник мультидисциплінарної науково-медичної школи з проблем екстрагенітальної патології у вагітних. Запропонував нову класифікацію ґестац. діабету, ініціював впровадження в Україні перинатал. моніторингу цукр. діабету. Автор нової системи оцінки материн. ризику при хворобах серця. Запровадив у наук. обіг поняття і термін «вагітність-асоціов. патологія».



Чайка Г.В. Доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри акушерства і гінекології №1 Вінницького національного медичного університету ім. Н.І. Пирогова. Академік академії наук вищої освіти України, керівник південно-східного регіону відділення медицини АН ВО України. Член Асоціації акушерів гінекологів України. Результати наукової праці викладені у 179 друкованих наукових роботах, з яких 4 підручники в співавторстві, 6 посібників, вісім патентів, 5 раціоналізаторських пропозицій. Розробляє нормативні критерії здоров'я різних вікових груп населення на основі вивчення антропогенетичних і фізіологічних характеристик організму.



Рудь В.О. Доктор медичних наук, професор кафедри акушерства і гінекології №2 Вінницького національного медичного університету ім. Н.І. Пирогова. Член Асоціації акушерів гінекологів України. Автор та співавтор 44 наукових друкованих праць.

Друкарня-видавництво
ТВОРИ
творимо разом



**МІКРОАЛЬБУМІНУРІЯ - ПРЕДИКТОР
ґЕСТАЦІЙНОЇ ПАТОЛОГІЇ**

Коньков Д.Г., Медведь В.І.,
Чайка Г.В., Рудь В.О.



**ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМ. М.І. ПИРОГОВА**

**Коньков Д.Г., Медведь В.І.,
Чайка Г.В., Рудь В.О.**

**МІКРОАЛЬБУМІНУРІЯ -
предиктор ґестаційної
патології**



Вінниця, Київ – 2022

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ,
АКУШЕРСТВА І ГІНЕКОЛОГІЇ ІМ. АКАДЕМІКА
О.М.ЛУК'ЯНОВОЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І. ПИРОГОВА**

**МІКРОАЛЬБУМІНУРІЯ - ПРЕДИКТОР
ГЕСТАЦІЙНОЇ ПАТОЛОГІЇ**
(навчальний посібник для інтернів та лікарів)

Вінниця, Київ – 2022

Автори:

- д. мед. н. **Коньков Д.Г.** професор кафедри акушерства і гінекології №1
Вінницького Національного медичного університету ім.
М.І.Пирогова
- д.мед. н. **Медведь В.І.** член-кореспондент НАМН України, професор,
завідувач відділення внутрішньої патології вагітних ДУ
«Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України ім.
академіка О.М. Лук'янової».
- д.мед. н. **Чайка Г.В.** професор, завідувач кафедри акушерства і
гінекології №1 ВНМУ ім. М.І.Пирогова.
- д.мед. н. **Рудь.В.О.** професор кафедри акушерства та гінекології № 2
ВНМУ ім. М.І.Пирогова.

Навчальний посібник висвітлює сучасний стан проблеми предикції та ранньої діагностики гестаційних і перинатальних ускладнень. У представлених методичних рекомендаціях описано новий підхід до прогнозування ускладнень вагітності та перинатальної патології шляхом визначення мікроальбумінурії, продемонстровано прогностичне значення її виявлення та кількісного визначення. Запропонований підхід забезпечує високу точність діагностики, дозволяє прогнозувати виникнення гестаційних ускладнень та перинатальної патології з перших тижнів гестації, ще до клінічної маніфестації, що створює умови для їх вчасної профілактики та розробки адекватної тактики ведення вагітності. У навчальному посібнику використано результати досліджень, що проводилися в рамках науково-дослідної роботи № 0121U109141 “Оптимізація ранньої діагностики та профілактичного лікування перинатальних ускладнень, що обумовлені гестаційною ендотеліопатією”.

Навчальний посібник має на меті вдосконалення лабораторної діагностики предикторів гестаційної патології у вагітних високого перинатального та акушерського ризику.

Навчальний посібник призначений для лікарів-інтернів, клінічних ординаторів акушерів-гінекологів, сімейних лікарів, спеціалістів клінічної лабораторної діагностики та інших фахівців.

Рецензенти:

Грищенко О.В. д.мед.н., проф. завідувач кафедри перинатології, акушерства та гінекології Харківської медичної академії післядипломної освіти, заслужений діяч науки та техніки України

Геряк С.М. д.мед.н., проф. завідувач кафедри акушерства та гінекології № 2 Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського

Проценко О.О. д.мед.н., професор кафедри акушерства і гінекології №1 Вінницького Національного медичного університету ім. М.І.Пирогова

Затверджено рішенням Вченої ради

*Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова,
протокол №8 від «26» травня 2022 року*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ	1
АКТУАЛЬНІСТЬ	2
МІКРОАЛЬБУМІНУРІЯ – ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ	6
МЕТОДИКИ ВИЗНАЧЕННЯ МАУ	9
МАУ ПРИ ЕКСТРАГЕНІТАЛЬНІЙ ПАТОЛОГІЇ	14
ДІАГНОСТИЧНЕ ТА ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ МАУ У ВАГІТНИХ	21
МАУ ЯК ПРЕДИКТОР ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ (результати власного дослідження)	27
ВИСНОВКИ	39
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ	46

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

- A/K – співвідношення альбумін/креатинін сечі
АГ – артеріальна гіпертензія
АТ – артеріальний тиск
АТ – ангіотензин
АТ₂ – рецептори ангіотензину II
БРА - блокатори рецепторів до ангіотензину II
ГЕ – гестаційна ендотеліопатія
дАТ – діастолічний артеріальний тиск
ІАПФ – інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту
ІМТ – індекс маси тіла
ІФА – імуноферментний аналіз
ІХС – ішемічна хвороба серця
ЛШ – лівий шлуночок
МАУ – мікроальбумінурія
РАС – ренін-ангіотензинова система
сАТ – систолічний артеріальний тиск
ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації
ЦД – цукровий діабет
ESC - Європейське товариство кардіологів
ESH - Європейське товариство з вивчення гіпертензії

АКТУАЛЬНІСТЬ

Проблема перинатальних втрат залишається однією з найактуальніших в сучасному акушерстві. Загалом перинатальна смертність та її складові (анте-, інтра- та рання неонатальна смертність) в Україні дотепер залишаються на високому рівні, що свідчить про важливе соціально-медичне значення проблеми. Щорічно в перинатальному періоді гине понад 2000 немовлят, а серед померлих дітей першого року життя більше 60% помирає в перші 28 днів. В структурі причин перинатальної смертності, рівень якої 2020 року склав 8,89%, у нашій країні традиційно домінують стани, що виникли під час вагітності та пологів [10]. Скорочення на 1-2 роки середньої тривалості життя та зменшення на 2 -3% участі кожного покоління в процесі суспільного виробництва свідчать про важливе соціально-економічне та суспільне значення зазначеної проблеми. Саме тому зниження перинатальних втрат має стати не тільки медичною, але й суспільною стратегією. Остання з одного боку, полягає у ретельному аналізі причин загибелі плодів і новонароджених з соціально-економічних та репродуктивно-демографічних позицій, а з іншого – у застосуванні міжсекторальних заходів профілактики перинатальних втрат [5,6]. Впровадження в широку клінічну практику основних положень концепції гетерогенності перинатальної патології повинно забезпечити обґрунтований диференційований підхід до ранньої діагностики, яка допоможе обґрунтувати подальшу тактику ведення вагітності та визначити основні напрямки профілактики. Можливості запобігання перинатальних втрат насамперед пов'язані з вивченням основних механізмів патогенезу ускладнень вагітності та із впровадженням їхньої ранньої доклінічної діагностики з метою

подальшого здійснення адекватних профілактичних та лікувальних заходів [12,14].

Мета Концепції подальшого розвитку перинатальної допомоги (наказ МОЗ України № 52 від 02.02.2011 р.) полягає у зменшенні масштабів депопуляції, збереженні демографічного потенціалу, зниженні материнської, перинатальної та малюкової захворюваності, інвалідності та смертності в Україні шляхом структурної реорганізації системи медичної допомоги дітям і матерям під час вагітності та пологів, а також новонародженим дітям, шляхом підвищення рівня доступності, якості, безпечності перинатальної допомоги, доцільного економічного використання наявних ресурсів [10].

Виходячи з вищевикладеного, найважливішим завданням сучасного акушерства є оптимізація існуючої системи організації медичної допомоги вагітним та породіллям шляхом розробки ефективних технологій діагностики, прогнозування, профілактики та корекції патології вагітності. Останнє має підґрунтям вивчення різноманітних механізмів несприятливого впливу на організм вагітної жінки та її внутрішньоутробної дитини, визначення інформативності одержуваних при клінічному обстеженні даних, пошуку ефективних, патогенетично-обґрунтованих методів діагностики та профілактики, розробки критеріїв оцінки ефективності лікування [8,9,23,25]. При цьому розвиток перинатології та стандартизація медичних технологій повинні відбуватися з використанням елементів доказової медицини.

Гіпертензивні розлади під час вагітності за даними Європейського кардіологічного товариства є найпоширенішими медичними ускладненнями, які спостерігаються у 5–10% вагітностей у всьому світі. Вони залишаються основною причиною захворюваності та смертності матерів, плодів та новонароджених. Ризики для матері

включають передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, інсульт, поліорганну недостатність та синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові. Плід має високий ризик затримки внутрішньоутробного росту (25% випадків преєклампсії), недоношеності (27% випадків преєклампсії) та внутрішньоутробної смерті (4% випадків преєклампсії).

Останнім часом провідна роль у патогенезі перинатальної патології (плацентарної дисфункції із затримкою внутрішньоутробного росту плода, преєклампсії, передчасних пологів, антенатальної загибелі плода, передчасне відшарування плаценти, мертвонародження) надається «гестаційній ендотеліопатії» (ГЕ) [6,27]. Зазначений термін, який вперше було запропоновано академіком Запорожаном В.М. та проф. Коньковим Д.Г. у 2012 році [9], визначає ГЕ як дисбаланс між продукцією вазодилаторних, ангіопротекторних, антипроліферативних факторів, з одного боку, і вазоконстрикторних, протромботичних, проліферативних факторів, з іншого. Наслідком даного патологічного стану є порушення тону та трансформації судин, зміни структури та кількості ендотеліоцитів, надбання внутрішньою поверхнею судинної стінки адгезивних властивостей, збільшення її проникності для прозапальних агентів, модуляції циркулюючих в крові тромбоцитів й гемостатичних факторів шляхом мікротромбоутворення, внаслідок чого порушується перфузія плаценти, що своєю чергою сприяє порушенню гемодинамічного забезпечення вагітності [5].

У зв'язку з цим перспективним напрямом наукових досліджень, що проводяться з метою пошуку прогностичних критеріїв розвитку ГЕ, а отже, і перинатальної патології з ранніх термінів гестації, є визначення оптимального діагностичного комплексу, складові компоненти якого

відображали б стан основних систем, що беруть участь в гемодинамічному забезпеченні вагітності. Найбільш затребуваними є маркери, визначення яких можливе з використанням неінвазивних, відносно щадних для вагітних жінок методів [7,9,30].

Відомі способи діагностики ендотеліопатії під час та поза вагітності: ультразвуковий, біохімічний, біомікроскопічний. Методики реалізації цих способів досить громіздкі, потребують значних коштів і додаткової підготовки, не виключають суб'єктивного елемента (при дослідженні статичних ехо-характеристик судинної стінки), недостатньо точні і чутливі (малий діапазон вимірювань при біомікроскопії кон'юнктиви, нігтьового ложа), результати залежать від умов вимірювань, які важко врахувати (фактор Віллебранда, нітрати, нітрити, гомоцистеїн), вимагають досить складного технічного забезпечення проведення вимірювань і обробки результатів (медичне тепlobачення), можуть викликати цілий ряд різних реакцій жінки на проведення самої процедури діагностики [3,9]. Вимірювання оксиду азоту в якості маркера функції ендотелію була б найбільш простим способом, але нестабільність молекули різко обмежує застосування цього методу. Вивчення ж стабільних метаболітів оксиду азоту в плазмі та сечі не може рутинно застосовуватися в клініці у зв'язку з надзвичайно високими вимогами до підготовки хворого до дослідження.

Все це обмежує можливості широкого використання цих способів, для діагностування ендотеліальної дисфункції, особливо серед вагітних жінок. Внаслідок ГЕ відбувається підвищення внутрішньо-гломерулярного тиску, за рахунок чого гломерулярний бар'єр стає проникливим для дрібнодисперсної (високоселективної) фракції білка - альбуміну. Надалі відбувається посилення процесів фільтрації, збільшення надходження альбумінів в первинну сечу.

Реабсорбція альбумінів в канальцях нефрону при формуванні вторинної сечі має певний поріг, і при його перевищенні альбуміни з'являються в сечі як наслідок збільшеної профільтрувати фракції і обмеженої можливості реабсорбції [4].

Мікроальбумінурія (МАУ) є одним з найбільш надійних і достовірних маркерів дисфункції ендотеліоцитів, що відображають високу ймовірність не тільки погіршення функції нирок, але і розвиток гестаційною патології. При наявній перинатальній патології, МАУ відображає несприятливий найближчий і віддалений прогноз. У той же час, для більш коректної оцінки мікроальбумінурії клініцисти все частіше використовують показник співвідношення альбумін/креатинін. Вимірювання креатиніну підвищує точність інтерпретації результатів, що вказують на мікроальбумінурію [1,2,7,18,19].

МІКРОАЛЬБУМІНУРІЯ – ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ

Структурно-функціональною одиницею нирок є нефрон, сумарна кількість яких в кожній нирці досягає мільйона. Складовими частинами нефрону є клубочки та канальця, що відповідають за виведення з організму шкідливих продуктів життєдіяльності і води. Приблизно 1500 л/добу крові фільтрується через нирки, утворюючи близько 170 л. первинної сечі і 1,5 л. - кінцевої. При ураженні клубочкового апарату, наприклад, у хворих на артеріальну гіпертензію, цукровий діабет, прееклампсію зменшується ефективність фільтрації, життєво важливі білки крові виводяться сечею, що в клінічній практиці діагностується, як протеїнурія. У міру прогресування патології погіршується здатність нирок видаляти з крові "шлаки" - креатинін і сечовину, що визначає широко використовуваний в клініці термін азотемія [7,14,20,34].

Екскреція альбуміну з сечею дуже варіюється, починаючи від невизначуваних кількостей до міліграмів альбуміну і навіть грамів альбуміну. Мікроальбумінурія визначається як низький рівень екскреції альбуміну з сечею від 30 до 300 мг/добу. Мікроальбумінурія дуже поширена, у гіпертоніків та діабетиків його поширеність коливається від 10 до 40%. Цікаво, що мікроальбумінурія також часто зустрічається у зовні здорових осіб (5-7%). Змінна екскреція альбуміну з сечею пов'язана з ризиком розвитку серцево-судинних захворювань у людини: відсутність або дуже низькі рівні альбумінурії пов'язані з низьким ризиком серцево-судинних захворювань, тоді як ризик серцево-судинних захворювань помітно зростає із збільшенням кількості альбуміну в сеча (навіть в межах норми, яка зараз вважається нормою). Прогностична сила рівня альбуміну в сечі щодо ризику серцево-судинних захворювань не залежить від інших факторів ризику серцево-судинних захворювань і присутня не лише у людей з діабетом та/або гіпертонією, але й у здорових людей. Лікування, яке знижує альбумінурію, пов'язане із захистом серцево-судинної системи, як продемонстровано в рандомізованих контрольованих дослідженнях пацієнтів із цукровим діабетом, а також пацієнтів із гіпертонією.

Під визначенням – МАУ, розуміють виділення нирками (шляхом клубочкової фільтрації) альбуміну в кількостях, визначити які за допомогою рутинних лабораторних методів (клінічний аналіз сечі) не вдається. Кількість альбуміну у кількості менше 30 мг / добу може міститися і в сечі здорових людей. Вміст у добовій сечі альбуміну більше 300 мг визначається звичайними клінічними методами та розцінюється як макроальбумінурія. Оскільки здорова людина виділяє на добу 1,5-2 л сечі, у фізіологічних умовах у 100 мл сечі може міститися до 1,3-1,6 мг альбуміну [1,2,36].

У деяких країнах під МАУ розуміють вміст альбумінів у ранковій порції сечі від 30 до 300 мг/л, або при співвідношенні альбуміни/креатинін (А/К) в діапазоні рівному 30 – 300 мг/г (США) або 2,5-25 мг/ммоль (Європа). У жінок нижня межа співвідношення А/К становить 3,5 мг/ммоль, оскільки у них менше екскреція креатиніну. Екскреція альбумінів з сечею коливається протягом доби в широких межах. Наприклад, у нічний час екскреція альбумінів з сечею на 30-50% менше, ніж у денний час, що, мабуть, пов'язано з тим, що вночі у горизонтальному положенні нижче рівень системного АТ, ниркова плазмоциркуляція та швидкість клубочкової фільтрації. З іншого боку, рівень екскреції альбумінів з сечею значно зростає у вертикальному положенні і після фізичного навантаження: від 30 до 300 мг/л [2].

Екскреція альбумінів з сечею значно збільшується при збільшенні споживання білків з їжею, після важкого фізичного навантаження, у хворих з інфекцією сечовивідних шляхів та серцевою недостатністю, іншими захворюваннями. Слід пам'ятати, що деякі лікарські препарати (наприклад, інгібітори АПФ та не стероїдні протизапальні препарати) можуть зменшувати екскрецію альбумінів з сечею. Швидкість екскреції альбумінів з сечею в значній мірі залежить від віку і раси, а також - маси тіла та показників рівня АТ [4,20].

МАУ може розвинути в результаті інфільтрації базальної мембрани клубочків нейтрофілами, що веде до її деградації, а також внаслідок відкладення на ній імунних комплексів (що спостерігається, наприклад, при системному вовчаку та інших аутоімунних процесах). Нерідко МАУ виникає і при інших захворюваннях і патологічних станах (застійна серцева недостатність, хвороби нирок, патологія вагітності, гормонально-активні пухлини надниркових залоз, інтоксикація лікарськими засобами, бактеріальна та хімічна інтоксикація і т.п) [2,3].

Тому не слід вважати, що МАУ патогномонічна для певних патологічних станів або захворювань, хоча найбільш частими її причинами є патологія, що безпосередньо пов'язана ендотеліопатією. Найбільш переконливі докази зв'язку МАУ з дисфункцією ендотелію були отримані в дослідженнях з міченим альбуміном, які показали, що рівень МАУ відповідав кількості альбуміну, що вийшов за межі судинного русла. Експертами було зроблено висновок, що екскреція МАУ пов'язана з транскапілярним виходом альбуміну, який був викликаний дисфункцією ендотелію [6,15].

Ізольоване визначення МАУ не може розглядатися як універсальний діагностичний метод. У той же час визначення МАУ може бути використано як метод скринінгу при виявленні в загальній популяції осіб, які потребують більш уважного динамічного спостереження.

Визначення мікроальбумінурії додатково ускладнюється трьома факторами: різними методами відбору проб (включаючи подальші виправлення помилок вибірки), різними методами виявлення альбуміну та різницею в діапазонах кількості альбуміну.

МЕТОДИКИ ВИЗНАЧЕННЯ МАУ

Для кількісного визначення рівня екскреції альбумінів з сечею в Україні здебільше використовують радіоімунний, імуноферментний (ІФА) методи. Зазвичай вміст альбумінів визначають у сечі, що зібрана за 24 години, хоча зручніше використовувати для цієї мети або першу ранкову порцію сечі, або сечу, зібрану вранці за 4 години, або сечу, зібрану за нічний час (за 8-12 годин). Якщо вміст альбумінів

визначається в першій ранковій порції або в порції сечі, зібраної в нічний час, то рівень екскреції альбумінів з сечею виражають в мг на 1 л сечі [1,2].

Враховуючи значну варіабельність екскреції альбумінів з сечею, діагностичне значення має лише персистуюча МАУ, під якою розуміють її виявлення не менш, ніж у двох із трьох послідовних аналізах сечі. При скринінгу для виявлення МАУ допустимо використовувати спеціальні тест-смужки.

В якості скринінгового методу виявлення МАУ застосовують спеціальні тест-смужки - наприклад, Micro-Bumin-test (з межею чутливості > 40 мг / л), Albu-Sure-test (з межею чутливості > 20 мг / л), Micral-Test і абсорбуючі пігулки Micro-Bumintest. Але при позитивному результаті цих тест-смужок наявність МАУ необхідно підтвердити за допомогою кількісних або напівкількісного методів визначення екскреції альбумінів з сечею [7].

Т. Zelmanovits і співавт. (1997) показали, що чутливість і специфічність різних скринінгових методів визначення МАУ приблизно однакова. В основу напівкількісного визначення невеликих кількостей альбуміну в сечі при використанні тест-смужки Micral-Test покладено імунохроматографічний метод з використанням антитіл до альбуміну, мічених ферментом галактозидаза. У розроблених пізніше тест-смужках Micral-Test компанія Roche запропонувала використовувати антитіла до альбуміну, мічені колоїдним золотом. При змочуванні тест-смужки сечею в мікрооб'ємі рідини в реакційній зоні протікають імунохімічні реакції між молекулами альбуміну досліджуваного зразка сечі і антитілами до альбуміну, кон'югованими з колоїдним золотом (AT-G), утворюючи комплекс антиген-антитіло; хроматографічна реакція - призначена для виведення з реакції

надлишку антитіл до альбуміну, мічених колоїдним золотом. Надлишок кон'югату зв'язується іммобілізованої людським альбуміном, при накопиченні комплексу антитіла-золото-альбумін сечі (червоного кольору) ступінь фарбування аналітичної зони залежить від концентрації альбуміну в досліджуваному зразку. Зменшення часу контакту смужки з сечею або часу інкубації призводить до хибно-негативних результатів. Чутливість і специфічність цього тесту перевищують 90% [7].

Можливі 6 варіантів при визначенні альбумінурії тест-смужками: «альбумін у сечі не визначається»; «сліди альбумінів» (близько 150 мг / л); 300 мг / л; 1000 мг / л; 2000 мг / л; більше 2000 мг / л. За даними URS-1P-тесту МАУ вважається рівень екскреції альбумінів з сечею не більше 300 мг / л, а макроальбумінурією - не більше 1000 мг / л. На результати тесту не впливають ні вміст в сечі глюкози, ні її рН, ні наявність кетонурії, ні тривалість зберігання сечі, ні бактеріальне забруднення [36].

Інші методи кількісної оцінки МАУ, що засновані на імунологічній реакції: радіальна імунодифузія, імунотурбідиметрія та лазерна нефелометрія [7].

Прямий імунотурбідиметричний метод заснований на реакції людського альбуміну зі специфічним антитілом, при якій відбувається швидка преципітація імунокомплексів в присутності етиленгліколю. Якщо є значний надлишок антитіл, преципітат викликає турбідність (поглинання світла), ступінь якої залежить від концентрації альбуміну в досліджуваному зразку (турбідність визначають фотометричним при довжині світлової хвилі 340 нм). Обов'язковою умовою є попереднє центрифугування зразків, так як будь-яке забруднення сечі призводить до хибно-позитивних результатів. Для визначення вмісту альбуміну в

досліджуваному зразку будують калібрувальну криву із застосуванням набору калібраторів (безпосередньо графічно або за допомогою спеціальної комп'ютерної програми). Вміст альбуміну, певне в 2-й після ранкової 3-годинної порції сечі, множать на 8, щоб судити про зміст альбуміну в добовій сечі. Норма екскреції альбуміну при використанні даного методу становить 29 мг/ добу, а мінімальна обумовлена його концентрація - 5 мг/л. Чутливість і специфічність імуноурбідиметричного методу наближаються до 100% [8].

При ІФА використовують різні варіанти гетерогенного ІФА, які розрізняються за матеріалом твердої фази, способом кріплення до неї антитіл, послідовності додавання реагентів, способів відмивання твердої фази, джерелу ферменту в кон'югату, типу субстрату, способу вираження результатів аналізу. На 1-й стадії присутній в реакційній середовищі одночасно пов'язаний і не пов'язаний з ферментною міткою альбумін вступає в конкурентну взаємодію з іммобілізованими на стінках 96-лункового планшета антитілами до альбуміну. Непов'язані компоненти видаляють шляхом промивання, після чого в лунки вносять субстрат і проводять індикаторну ферментативну реакцію. Ферментативна активність адсорбованого на твердій фазі специфічного комплексу зворотно-пропорційна концентрації немічених альбуміну у внесеному в лунку об'ємі сечі [2].

Розроблено метод визначення альбуміну в сечі, в якому замість антиальбумінових антитіл використовується альбумінової рецептор, отриманий генно-інженерним методом. При даному методі альбумін, що міститься в аналізованому зразку сечі, конкурує з альбуміном, міченим пероксидазою. Утворений комплекс альбумін-альбумін пов'язаний рецептор виявляють при допомозі ферментативної реакції, в

якій пероксидаза реагує з перекисом водню в присутності хромогену тетраметилбензідину [7].

В основі радіоімунного методу лежить реакція між молекулами альбуміну та молекулами альбуміну, міченого ^{125}I , з антитілами до альбуміну, фіксованими на стінках пробірки. Визначення проводять в присутності надлишку антигену. Поділ пов'язаного і не пов'язаного з антитілами альбуміну проводять з використанням методу подвійних антитіл. Вміст альбуміну в зразку визначають по графіку. Метод є чутливим і відносно недорогим. У зв'язку з тим що реактиви мають обмежений термін придатності через відносно короткого періоду напіврозпаду ^{125}I , метод в даний час використовується рідко [7].

Метод радіальної імунодифузії - найбільш простий, доступний і відносно недорогий. У його основі лежить реакція між альбуміном і антиальбуміновими антитілами, що протікає в товщі агарового або агарозного гелю. Антиальбумінові антитіла укладають в агарових гелю, в якому формують лунки для внесення досліджуваних зразків сечі та калібрувальних розчинів. Молекули альбуміну дифундують в гель. При цьому утворюються комплекси антитіло-антиген у вигляді кільця різного діаметра (в залежності від концентрації альбуміну в зразку). Ці комплекси фіксують, фарбують, вимірюють діаметр кільця і порівнюють з розмірами кільців, що утворюються при постановці в тих же умовах реакції з розчинами альбуміну з відомою концентрацією. Малоімовірно, що дане дослідження отримає широке розповсюдження, оскільки для його проведення необхідні тривалий інкубаційний період і висока кваліфікація персоналу [7].

Враховуючи вище перераховані методи дослідження МАУ, на нашу думку, найбільш простим у використанні, оптимальним в аспекті вартості, менш трудомістким є напівкількісний аналіз при допомозі

тест-системи «МікроальбуФан». Обрана методика забезпечує високу точність діагностики.

МАУ ПРИ ЕКСТРАГЕНІТАЛЬНІЙ ПАТОЛОГІЇ

Багато дослідників розцінюють МАУ як предиктор таких патологічних станів, як цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, атеросклероз, колагенози.

В останні десятиліття визначення рівня МАУ використовують також для прогнозування захворювань серцево-судинної системи і підвищеної смертності від них у загальній популяції [1,2,11,19,21].

МАУ є незалежним чинником ризику розвитку серцево-судинних ускладнень. Поширеність мікроальбумінурії при гіпертонічній хворобі коливається в дуже широких межах - від 3% до 72%, залежно від тяжкості гіпертензії та супутніх захворювань, складаючи, в середньому, близько 25% [Титов В.Н., 2009, Toshner M. et al., 2009]. Виявлено взаємозв'язок МАУ і ураження основних органів-мішеней при АГ. Так, ризик виникнення інсульту у хворого з підвищеним артеріальним тиском при відсутності МАУ складає 4,9%, а за наявності МАУ - 7,3%, при гіпертрофії лівого шлуночка, відповідно 13,8% і 24%, а при ІХС - 22, 4% і 31%. Ступінь альбумінурії при симптоматичних АГ залежить від нозологічної форми основного захворювання, його стадії і тяжкості перебігу [2].

Виявлено значуща кореляція МАУ з систолічним артеріальним тиском (САТ), в тому числі в залежності від його рівня ($r = 0,84$), варіабельності ($r = 0,72$) а також з добовим індексом (ДІ) і індексом часу (ІЧ) нічного САТ. У ряді літературних джерел зазначено, що клінічно

значуща альбумінурія спостерігається як правило при ДАТ більше 100 мм.рт.ст. [7].

В результаті досліджень LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension), протягом майже 5 років у хворих на АГ ризик СС ускладнень лінійно збільшувався при збільшенні МАУ. Серед хворих на АГ кожне збільшення співвідношення альбумін/креатинін у 10 разів призводило до відповідного збільшення ризику кардіоваскулярної патології на 57%; серцево-судинної смертності на 98%; загальної смертності на 75%; церебральних інсультів на 51% і інфарктів міокарда на 45% [1].

У дослідженні NHANES III поширеність МАУ у хворих на АГ також була досить значною (16,0%) [3]. NHANES III демонструє, що вже підвищений нормальний артеріальний тиск за класифікацією JNC 7 (130 - 139/85 - 89 мм рт. ст.) повертає до МАУ: ймовірність її виникнення у цієї категорії пацієнтів зростає в 2,13 рази в порівнянні із нормотензивними. Зростання середнього АТ на 10 мм рт. ст. підвищує ризик виникнення МАУ в 1,4 рази, систолічного АТ (САТ) - в 1,3 рази, діастолічного АТ (ДАТ) - в 1,3 рази [1,3].

За даними 26-когортних досліджень, що включали майже 170 000 хворих вивчали взаємозв'язок МАУ та кардіоваскулярної захворюваності. Пацієнти з МАУ мали на 50% вищий ризик розвитку серцево-судинних захворювань, ніж без МАУ. І, нарешті, було доведено, що МАУ асоціюється з загальної та серцево-судинної смертністю не тільки у хворих з артеріальною гіпертензією, але й у загальній популяції. Фремінгемське дослідження показало, що наявність МАУ є незалежним фактором ризику серцево-судинних подій у нормотензивних пацієнтів без цукрового діабету і з нормальною функцією нирок. На підставі цих даних МАУ віднесли до числа

«класичних» або «Фремінгемських» факторів ризику, таких як паління, дисліпідемія та АГ [1].

Виявлені тісні кореляційні зв'язки між рівнем МАУ та атерогенним потенціалом сироватки крові (загальний холестерин, тригліцериди, фібриноген,) а також з ІМТ, що дозволяє розглядати МАУ не тільки як прояв ураження органів мішеней при АГ, але й як складову метаболічного синдрому. Взаємозв'язок між МАУ і ожирінням чітко простежується в дослідженні GUBBIO - при збільшенні індексу маси тіла (ІМТ) на 4 кг/м² ймовірність підвищення сечової екскреції альбуміну з сечею збільшувалася в 1,83 рази у чоловіків і в 1,33 рази у жінок [20,26]. Аналогічна взаємозв'язок простежується й у іншому великому дослідженні DESIR [35]. G. Lastra [et al.] (2006) виявили високу частоту МАУ у осіб з ожирінням, особливо серед тих, у сімейному анамнезі яких була артеріальна гіпертензія [22].

Група дослідників проекту HOPE (Heart Outcome Prevention Evaluation, 2000) переконливо показала, що МАУ вірогідно асоційована з ризиком розвитку клінічних проявів ІХС, смертю і розвитком серцевої недостатності. Це підтверджує гіпотезу про МАУ, як про ранній маркер ушкодження артерій, так і фактор, що відображає наявність ураження судин [3].

Скринінг 4449 хворих у дослідженні ROADMAP дозволив виявити за допомогою регресійного аналізу основні фактори, пов'язані з розвитком МАУ у порядку убутання значимості: артеріальна гіпертензія, порушення обміну вуглеводів, функція нирок, порушення обміну ліпідів, порушення обміну ксантинів (гіперурикемія), абдомінальне ожиріння [1].

Важливу роль у прогресуванні ураження нирок до стадії термінальної ниркової недостатності, як вважають, відіграє активація

внутрішньониркової ренін-ангіотензинової системи (РАС), основним ефекторним пептидом якої є АТ II. Вплив АТ II на рецептори АТ₂, стимулює проліферацію клітин і процеси, що отримали назву ремоделювання органів та тканин. В нирках хронічна активація локальної РАС призводить до підвищеного утворення АТ II, що супроводжується гіпертрофією і проліферацією мезангіальних, інтерстиціальних та інших клітин паренхіми нирок, посиленням міграції макрофагів/моноцитів і підвищеним синтезом колагену, фібронектину та інших компонентів позаклітинного матриксу що, в подальшому призводить до склерозу ниркової тканини. У міру прогресування склеротичних змін розвиваються оклюзія клубочків і атрофія ниркових каналців, а гіперфільтрація, спостережувана раніше, змінюється гіпофільтрацією. Це супроводжується підвищенням рівня креатиніну і сечовини в сироватці крові і появою клінічних симптомів ниркової недостатності. Сучасні дані переконливо демонструють, що МАУ є не тільки маркером залучення в патологічний процес нирок, але й точно відображає, як ступінь генералізованого ураження мікросудин, так і ступінь сумарного ризику розвитку ускладнень і несприятливих наслідків [16].

Існують дані, що МАУ є маркером пошкодження апарату клубочкової фільтрації і предиктором пошкодження нирок при цукровому діабеті, одним з критеріїв діабетичної і гіпертонічної нефроангіопатія а також нефропатій неясної етіології та ідіопатичних поразок клубочкового апарату нирок [2,8].

На виникнення і прогресування МАУ при ЦД можуть впливати різноманітні фактори. При підвищеному АТ екскреція альбумінів з сечею може збільшуватися на 60% в рік. Як тільки екскреція альбумінів з сечею досягає 70-100 мкг/хв, швидкість клубочкової фільтрації

(ШКФ) зазвичай починає знижуватися. Рівень МАУ пов'язаний з добовими коливаннями АТ: найбільш високі показники МАУ були відзначені у хворих на ЦД типу 2, віднесених до категорій «night-reaker» і «non-dipper». У ряді досліджень підвищена екскреція альбумінів з сечею поєднувалася з іншими мікрovasкулярними ускладненнями ЦД, зокрема, на проліферативну ретинопатію. Це дає підставу припускати, що у деяких хворих ЦД типу 1 МАУ слід розглядати як предиктор нефропатії, а при діабеті типу 2 - як прогностична ознака підвищеної смертності від захворювань серцево-судинної системи [3,8,24,29].

За даними різних дослідників, МАУ зустрічається у 10-40% хворих на ЦД типу 1 та у 15-40% хворих на ЦД типу 2. Приблизно у 15% з 530 хворих на ЦД типу 1, включених до рандомізованого протоколу EUCLID (1997) була діагностована МАУ. В іншому дослідженні (UK Prospective Diabetes Study, 1997) МАУ виявлялася у 12% хворих з вперше виявленим ЦД типу 2 і майже у 30% хворих з тривалістю захворювання понад 12 років. За розрахунками Н. Parving і співавт. (1987) частота нових випадків МА у хворих на ЦД коливається від 1% до 3% в рік. У хворих на ЦД 1 типу тривалістю 12 років МАУ іноді виявляється через 1 рік після розвитку захворювання. При цьому МАУ, як правило, носить інтермітуючий характер і пов'язана з поганим глікемічним контролем. Персистуюча МАУ найбільш часто зустрічається через 10-15 років після розвитку ЦД 1 типу. За даними тривалих спостережень, у 80% хворих на ЦД типу 1, у яких екскреція альбумінів з сечею становить 20 мкг/хв (або 29 мг/добу) протягом наступних 10-14 років розвивається діабетична нефропатія з порушенням функції нирок [2,33,34].

Li F із співавт. [2019] встановили, що МАУ була виявлена приблизно у однієї третини пацієнтів з гострим ішемічним інсультом. Показник МАУ корелював із тяжкістю геморагічного інсульта під час надходження та клінічними результатами через 3 місяці після початку й може бути використаний як потенційний індикатор поганого прогнозу у пацієнтів з ішемічним інсультом [40].

На думку Kourosh Masnadi Shirazi із співавт. [2020] мікроальбумінурія може бути використана як неінвазивний маркер активності захворювання у пацієнтів із запальним захворюванням кишечника (ЗЗК). Частота виникнення мікроальбумінурії була значно вищою у пацієнтів з активним порівняно з неактивним ЗЗК. Були достовірні відмінності між пацієнтами з активним та неактивним захворюванням щодо СРБ, ШОЕ та кальпротектину ($p < 0,001$). Крім того, існувала сильна кореляція між МАУ та СРБ ($r = 0,89$, $p < 0,001$), ШОЕ ($r = 0,92$, $p < 0,001$) та кальпротектином ($r = 0,91$, $p < 0,001$) [41].

Рекомендації ADA 2017 року містять чіткі рекомендації щодо лікування альбумінурії у пацієнтів з цукровим діабетом. У невагітних пацієток з цукровим діабетом та артеріальною гіпертензією лікування ІАПФ або БРА рекомендується для пацієнтів із підвищеним рівнем МАУ від 30 до 299 мг/г креатиніну. Показано, що лікування в цих групах зменшує прогресування альбумінурії та серцево-судинних подій. Зокрема відносний ризик прогресування до явної нефропатії зменшився на 16% і на 25% для комбінованих серцево-судинних подій. Лікування ІАПФ або БРА настійно рекомендується для тих, у кого МАУ 300 мг/г креатиніну або вище та/або ШКФ нижче. 60 мл/хв/1,73 м². ІАПФ або БРА не рекомендуються для первинної профілактики діабетичної хвороби нирок (ДХН) у хворих на цукровий діабет з нормальним кров'яним тиском, нормальним показником МАУ нижче

30 мг/г креатиніну та нормальним рівнем клубочкової фільтрації. У пацієнтів з альбумінурією без артеріальної гіпертензії ADA визнає, що хоча інгібітори АПФ або БРА часто призначаються для лікування альбумінурії без гіпертензії, клінічні випробування не проводилися в таких умовах, щоб визначити, чи покращують вони віддалені ниркові результати [45].

Рівень МАУ достовірно корелює з ознаками гіпертрофії лівого шлуночка (товщина задньої стінки й міжшлуночкової перетинки), індексом маси міокарда, а також з проявом діастолічної дисфункції ЛШ. За деякими даними це є проявом доклінічній стадії діабетичної кардіоміопатії. Примітно, що з поліпшенням глікемічного контролю не тільки зменшується екскреція альбумінів з сечею, але і поліпшується діастолічна функція лівого шлуночка. Персистуюча МАУ частіше поєднується з порушеннями ліпідного обміну. У хворих на ЦД з МАУ плазмові рівні загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької щільності, тригліцеридів та апопротеїнів В підвищені, а рівні холестерину ліпопротеїдів високої щільності, навпаки, нижче, ніж у хворих з нормальною екскрецією альбумінів з сечею [22].

Слід зазначити, що МАУ зустрічається не тільки при патологічних змінах ниркових клубочків, але й при ураженні інтерстиції каналців внаслідок порушення реабсорбції білків. При цьому МАУ поєднується з підвищеною екскрецією імуноглобулінів (IgG), яку також не вдається виявити рутинними методами [2].

Таким чином, МАУ є одним з найбільш надійних маркерів дисфункції ендотеліоцитів, відображаючи високу ймовірність не тільки погіршення функції нирок, а й серцево-судинних ускладнень. Вказуючи на ранні стадії ураження нирок, МАУ одночасно свідчить про

максимальну ймовірність хронічної серцевої недостатності, гострого інфаркту міокарда та мозкового інсульту [26,28,32].

У свою чергу, при вже розвинених серцево-судинних ускладненнях МАУ відображає несприятливий найближчий і віддалений прогноз. Залучення міокарда і судинної стінки, як правило, відбувається паралельно з наростанням дисфункції ендотелію, локально-нирковою ознакою якої можна вважати збільшення екскреції альбуміну з сечею. Разом з тим, саме у хворих з МАУ вираженість ураження інших органів-мішеней часто виявляється найбільшою.

ДІАГНОСТИЧНЕ ТА ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ МАУ У ВАГІТНИХ

Аналіз сучасної вітчизняної літератури показав майже повну відсутність даних про дослідження МАУ у вагітних [5].

У зарубіжній літературі є досить цікаві, хоча також не численні, повідомлення про дослідженні МАУ у вагітних [13,14,18]].

Bouton E. [et al.] (1992 р.) у своєму дослідженні спробували з'ясувати відсутність або наявність МАУ у здорових вагітних та оцінити її прогностичну цінність за ризиком розвитку прееклампсії в тих випадках, коли МАУ дійсно з'являється. Результати показують, що у випадках здорової вагітності не повинно бути МАУ, а з іншого боку, що якщо МАУ дійсно з'являється, це прогнозується як чутливий маркер, щоб передбачити розвиток прееклампсії [8].

Biesenbach G., Zazgornik J. [et al.] (1994 р.) показали, що в групі вагітних з МАУ відсоток розвитку таких ускладнень, як прееклампсія набагато вище, ніж у групі вагітних з фізіологічним перебігом гестації,

де вищевказана патологія майже не зустрічалася. Автори підкреслюють, що рівень МАУ зростав до III триместру [8].

Friedman S., Rabinerson D. [et al.] (1995 p.) проспективним оцінили показники МАУ і ретроспективно проаналізували через 5-8 років стан здоров'я жінок, в анамнезі яких була вагітність, ускладнена гестаційним ЦД. В результаті проведеного аналізу дослідники також дійшли висновку, що МАУ може бути достовірною ранньою ознакою розвитку ниркових ускладнень, поряд з іншими маркерами, у всіх жінок з гестаційним ЦД [8].

На думку Bar J. [et al.] (1996 p.), поява МАУ в I триместрі може вказати на приховану ниркову патологію у вагітних високого ризику з розвитком гіпертензивних ускладнень [17]. Також Bar J. et al. (1996 p.), вже в іншому дослідженні, показали значення МАУ в прогнозуванні гіпертензивних ускладнень у вагітних високого ризику. Автори прийшли до висновку, що перед появою явної протеїнурії є фаза МАУ кількома тижнями раніше, і у цього тесту є прогностичне значення [8].

Paternoster D.M., [et al.] (1999 p.) провели дослідження, мета якого полягала в тому, щоб оцінити методи, які застосовували для діагностики можливості розвитку прееклампсії у вагітних з АГ. Аналізувалися показники тестів на: 1) фібрoneктин, 2) антитромбін-III, 3) альфа-1-мікроглобулін, 4) UN-ацетил-бета-глюкозамінідаза, 5) сечова кислота і 6) МАУ. Після повного аналізу даних, на думку авторів, тільки три з цих шести тестів були в змозі виявити жінок, вагітність яких може ускладнитися прееклампсією: 1) МАУ, 2) сечова кислота і 3) фібрoneктин ($\chi^2 = 29,122$, $p < 0,01$). На думку авторів, МАУ була кращим прогнозуючим тестом на ймовірність розвитку прееклампсії у гіпертензивних вагітних, даючи більш високу позитивну прогноуючу цінність і специфічність (87,5 і 98,9% відповідно) [23].

Ekbohm P., Damm P. [et al.] (2000 p.) підтвердили дані результатів Biesenbach про значущість МАУ у вагітних у розвитку прееклампсії. Автори, ретроспективно оцінюючи результати, встановили, що МАУ, яка була виявлена до вагітності або на ранніх термінах, дуже надійний і один з кращих прогностичних показників можливості розвитку прееклампсії [24].

У 2000 р. Var J. [et al.] було показано, що МАУ може бути предиктором прееклампсії, а виявлення МАУ в післяпологовому періоді має прогностичне значення для розвитку хронічною АГ або ниркової патології, якщо мало місце ускладнення вагітності прееклампсією [8].

Верткин А.Л. і співавт. (2004 р.) вказували на те, що поява МАУ при АГ вагітних повинно розцінюватися як предиктор розвитку прееклампсії [2].

В результаті проведення дослідження Макаров О.В. и др. (2011) доведено, що використання методу кількісного визначення МАУ у вагітних, достовірно відображає ступінь дисфункції ендотелію та формування плацентарної недостатності, дає можливість проведення ранніх і своєчасних заходів, спрямованих на зниження частоти акушерських ускладнень, таких як синдром затримки росту плода, прееклампсія. В тому ж дослідженні, показано, що незалежно від супутньої соматичної патології, всі жінки у яких виявляється МАУ в першому триместрі, мають бути віднесені до групи ризику по розвитку таких важких станів як плацентарна недостатність, синдром затримки розвитку плода, прееклампсія, при різкому зростанні рівня МАУ у вагітної протягом одного-двох тижнів, необхідно проявити настороженість у плані розвитку прееклампсії, незважаючи на відсутність будь-яких клінічних або лабораторних її проявів [3,8].

Згідно результатів досліджень Renu Singh із співавт. [2013] виявлення МАУ в II триместрі вагітності може бути значущим предиктором розвитку подальших прееклампсії, передчасних пологів та низької ваги дитини при народженні [11].

Прогностичні значення мікроальбумінурії в патогенезі прееклампсії за результатами проспективного дослідження Abou Senna та Elgraouf Abonar [2017] були такими: чутливість 80%, специфічність 72,2%, позитивний коефіцієнт вірогідності 288%, негативний коефіцієнт ймовірності 22,7%, позитивна прогностична цінність 24,2%, негативна прогностична цінність 97%, ВР 10,4 та точність 76,1% [37].

Натомість дослідження Babu RP із співавт., [2017] вказувало на те, що МАУ мала найвищу чутливість (100%) та хорошу специфічність (77,6%). МАУ мала найкращий предикторний показник як для діагностики прееклампсії, так й для оцінки функції нирок. МАУ також мала хорошу кореляцію із систолічним артеріальним тиском у випадках легкої ниркової дисфункції. Авторами було встановлено, що МАУ мало значну кореляцію із систолічним артеріальним тиском у групі вагітних жінок із гіпертензією. МАУ може тісніше корелювати із іншими клінічними ознаками тяжкості захворювання, оскільки вона може точніше відображати клубочкову дисфункцію, пов'язану з клубочковим ендотеліозом при ПЕ. МАУ може бути високоспецифічним маркером ПЕ, а також допомогти оцінити стан функції нирок під час вагітності. МАУ рекомендовано використовувати для предикторної діагностики розвитку перинатальної патології з метою зменшення негайних і віддалених ускладнень [38].

Багатофакторний аналіз log-трансформованого показника МАУ продемонстрував, що збільшення log МАУ на 1 одиницю було пов'язано зі збільшенням шансів несприятливого результату для матері

[ВШ 1,60, 95% ДІ 1,45–1,80] та ускладнень для новонародженого (ВШ 1,15, 95% ДІ 1,02–1,29) та зі зниженням гестаційного віку під час пологів (коефіцієнт: -0,46, 95% ДІ від -0,54 до -0,38). Авторам вдалося встановити, що МАУ є незалежним прогностичним фактором несприятливих наслідків для матері та новонародженого при підозрі на прееклампсію. МАУ може бути корисним для прогнозування ризику в рамках прогностичної моделі [39].

Jayaballa M, Sood S, із співавт., [2017] показали, що допологовий пік МАУ є корисним простим маркером, який допомагає передбачити несприятливі наслідки для матері та плода. Первинний результат був сукупністю поганих наслідків для матері та плода, включаючи прееклампсію, материнську смертність, еклампсію, мертвонародженість, смерть новонароджених, ЗВУР, передчасні пологи та відшарування плаценти. Оскільки передпологовий піковий рівень МАУ (у мг/ммоль) зростав від нормаальбумінурії (А/К <3,5) до мікроальбумінурії (А/К 3,5-35) до макроальбумінурії (А/К >35), відсоток жінок з первинним складним результатом зростав поступово (з 13,8% до 24,1% та до 62,1% відповідно, $p < 0,001$). Після корекції коваріатів, включаючи артеріальну гіпертензію в анамнезі, хронічну хворобу нирок та терапію аспірином під час вагітності, МАУ залишався значущим провісником розвитку перинатальних ускладнень [42].

Singh H, із співавт., [2015] було встановлено, що фетальні ускладнення частіше асоціюються з немовлятами у вагітних із МАУ. Хоча ускладнення у матері були більш пов'язані з групою мікроальбумінурії, окремі події, такі як передчасний розрив оболонки, передчасний розрив оболонки, не мали статистично значимого зв'язку з МАУ, за винятком передчасних пологів. Передчасні пологи були достовірно асоційовані із групою вагітних жінок з МАУ ($P = 0,001$).

Частота ускладнень у матері також була більшою у групі з МАУ ($P < 0,001$). Ускладнення у плода мали статистично-достовірну відмінність з точки зору затримки внутрішньоутробного росту, недоношеності, низької маси тіла при народженні, низької оцінки за шкалою Апгар та більшої частоти госпіталізацій у відділення інтенсивної терапії новонароджених у пацієток із МАУ клінічної групи дослідження ($P = 0,010$). Проте, преєклампсія частіше спостерігалася у вагітних жінок із МАУ, хоча й вказаний показник не мав статистичної значущості [43].

У жінок із наявним цукровим діабетом, мікроальбумінурія демонструє прогностичну здатність на набагато більш ранньому терміні вагітності, до появи інших ознак або симптомів ПЕ. Тому, Zen M із співавт., [2019] вважають, що оцінка саме МАУ, а не явної протеїнурії у 1 триместрі дає прогностичну інформацію у жінок із наявним цукровим діабетом, які потребують інсуліну, і його слід регулярно використовувати для оцінки ризику ПЕ в цій когорті жінок із високим ризиком. Підвищені рівні А/К у 3 триместрі були пов'язані з виникненням ПЕ ($p = 0,007, 0,010$ відповідно). У 113 пацієток із нормальною вагітністю у 1 триместрі виявлено, що МАУ була прогностичною ознакою ПЕ ($p = 0,01$) та необхідності проведення оперативного розродження ($p = 0,03$) [44].

Виявлення та вивчення простих у використанні маркерів результати яких можна оцінити у режимі «реального часу», таких як МАУ, достовірно дають можливість прогнозувати розвиток перинатальних ускладнень у вагітних, займає чільне місце як в науковому, так і в клінічному акушерстві.

МАУ У ЯКОСТІ ПРЕДИКТОРА ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ (результати власного дослідження)

З метою визначення діагностичної цінності МАУ в якості предиктора розвитку перинатальної патології, яка була обумовлена гестаційною ендотеліопатією (ГЕ) нами було поставлено завдання визначити результат відношення альбуміну до креатиніну в сечі, що дозволить незалежно встановити ризик розвитку перинатальної патології у вагітних жінок. Підставою для цієї пропозиції була вперше встановлена авторами методичних рекомендацій закономірність, яка полягає в тому, що підвищення рівня відношення альбуміну до креатиніну в сечі, вже з перших тижнів вагітності є одним з найбільш надійних і достовірних маркерів дисфункції ендотелію (гломерулярний ендотеліоз). Причинно-наслідковий зв'язок між сукупністю ознак, що досліджуються, та технічним результатом полягало у наступному, лабораторні методи дослідження, на які спираються при оцінці ранньої діагностики гестаційної ендотеліопатії, базуються на визначенні рівня окремих субстанцій у сечі. При цьому достовірність та точність оцінки ендотеліальної дисфункції залежить від характеристики маркерних показників, рівень якого визначають у біологічній рідині [9].

У відповідності з завданням було проведено відкрите, рандомізоване дослідження. Були обстежені 84 вагітних (перинатальні втрати в анамнезі) в терміні гестації від 7 до 11 тижнів без клінічно-маніфестованої акушерської патології за період 2016 - 2021 рр.

Критерії включення в дослідження: прогресуюча одноплідна вагітність, бажання і можливість брати участь в дослідженні,

відсутність акушерської патології та екстрагенітальної патології, етнічна однорідність.

Дослідження відповідає принципам, викладеним у Гельсінській декларації (1989). Етичний дозвіл на дослідження був отриманий біоетичним комітетом Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, всі обстежені дали письмове згоду на участь в дослідженні. Проспективне дослідження проводилося в рамках науково-дослідної роботи № 0121U109141 “Оптимізація ранньої діагностики та профілактичного лікування перинатальних ускладнень що обумовлені гестаційною ендотеліопатією”.

Середній вік вагітних склав $24,3 \pm 2,4$ року. Дослідження проводилося на базі жіночої консультації Вінницького міського клінічного пологового будинку № 1.

Співвідношення альбумін/креатинін у сечі визначали за допомогою діагностичних тестових стрічок «МікроальбуФан» [9]. Рівень МАУ визначали відповідно до рекомендацій National Kidney Foundation, в нічній і ранковій порції сечі, не менше трьох разів за час проведення дослідження. Аналіз проводився не пізніше 1 години після забору матеріалу, тест-смужку занурювали в досліджувану сечу на 1-2 с, а результат оцінювали через 60 с. Тест для вимірювання альбуміну в сечі заснований на принципі зміни кольору кислотно-основного індикатора під впливом білків. Тест для вимірювання креатиніну заснований на реакції креатиніну з 3,5-динітробензойна кислотою в лужному середовищі. В залежності від концентрації альбуміну і креатиніну в сечі колірна зона індикації на тестовій смужці набувала відповідну забарвлення. Оцінювання проводилось шляхом зіставлення колірної зони індикації на тестовій смужці з еталонною кольоровою шкалою. На МАУ вказував результат відношення альбуміну до

креатиніну 3,4-33,9 мг альбуміну/ммоль креатиніну (згідно інструкції) [9].

Статистична обробка результатів дослідження проведена загальноприйнятими методами варіаційної статистики з визначенням середньої арифметичної величини (M), помилки середньої арифметичної величини (m). Порівняння середніх значень кількісних показників здійснювали з використанням t-критерію Стьюдента. Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$. Статистичний аналіз проводили з використанням засобів пакету Microsoft Office Excel 2007, програми Biostatistika.

У першому триместрі вагітності, дослідження відбувалось наступним чином. Першу групу склали 64 вагітних з безсимптомним перебігом ГЕ. У другу групу були зараховані 48 вагітних з клінічно-маніфестованою акушерською патологією. Третя група (контрольна) була сформована з 44 вагітних з фізіологічним перебігом гестаційного процесу. 22 соматично здорових невагітних жінок відносились до четвертої групи дослідження (табл.1).

У першому триместрі, показники МАУ, у жінок з фізіологічним перебігом вагітності становили $4,5 \pm 0,8$ мг/ммоль. У вагітних, при клінічній маніфестації ГЕ та при донозологічній формі ендотеліальної дисфункції результати МАУ були, відповідно $28,6 \pm 7,5$ мг/ммоль та $9,3 \pm 1,4$ мг/ммоль та мали статистично-вірогідно відмінність ($p < 0,05$) за аналогічний показник, який ми визначали у контрольній групі. Проте, у соматично-здорових невагітних жінок, результати дослідження співвідношення альбуміну та креатиніну у сечі, у середньому, становили $1,4 \pm 0,3$ мг/ммоль та були достовірно нижчими ($p < 0,05$), від отриманих показників при фізіологічному перебігу гестаційного процесу.

Таблиця 1

Рівень маркера гестаційної ендотеліопатії в сечі ($M \pm \sigma$, $n=44$)

Вагітні	Відношення альбуміну до креатиніну, мг альбуміну/ммоль креатиніну
Фізіологічна вагітність ($n=44$)	$4,5 \pm 0,8^{**}$
Гестаційна ендотеліопатія, донозологічна форма ($n=48$)	$9,3 \pm 1,4^*$
Гестаційна ендотеліопатія, клінічна маніфестація ($n=48$)	$28,6 \pm 7,5^*$
Здорові невагітні жінки	$1,4 \pm 0,3$

Примітки: * - відмінності статистично достовірні ($p < 0,05$) щодо жінок з фізіологічним перебігом вагітності;
 ** - відмінності статистично достовірні ($p < 0,05$) щодо невагітних жінок.

Отримані нами результати МАУ також мали достатню клінічну значимість. Серед досліджуваних з маніфестованою формою ГЕ, у 5 (11,9 %) пацієнок стався викидень, в 3 (7,1 %) – була діагностована вагітність, що не розвивалась.

Для верифікації ГЕ була проведена проба з реактивною гіперемією плечової і задньої великогомілкової артерій із застосуванням дуплексного ультразвукового сканування. З 48 пацієнок другої підгрупи дослідження ГЕ була підтверджені в 87,5% (ЕЗВД $\leq 10\%$), сумнівний тест ЕЗВД (10-15%) діагностувався у 4,2% вагітних і у 8,3% обстежених із співвідношенням альбумінурія / креатинінурія $16,12 \pm 1,2$ мг / ммоль показник ЕЗВД становив $\geq 15\%$. Серед вагітних пацієнок з показником співвідношення альбумін/креатинін у сечі $2,08 \pm 0,3$ мг / ммоль тільки у 16,7% опитаних констатували сумнівний тест

ЕЗВД (10-15%), у 83,3% жінок спостерігався негативний тест ЕЗВД ($\geq 15\%$).

При подальшому дослідженні було встановлено, що гестаційна патологія в групі «фізіологічна вагітність» зустрічалась лише в 5,5% (пreekлампсія), в той час як у жінок з ГЕ структура патології вагітності була гаступною: завмерла вагітність (6,25%), плацентарна дисфункція (26,7%), пreekлампсія (17,8%), загроза передчасних пологів (31,1%), передчасні пологи (8,9%), антенатальна загибель плода (4,4%).

Наступним етапом нашого дослідження став пошук скринінгового тесту на визначення гестаційної ендотеліопатії. Була сформована група дослідження, яка складалася з 144 вагітних жінок. Першу підгрупу склали вагітні з відсутньою маніфестацією ГЕ ($n=78$). У другу підгрупу були зараховані пацієнтки із загрозованим викиднем (субхоріальна або ретроплацентарна гематома) та патологією плацентації (клінічно-маніфестована форма ГЕ) ($n=66$). Термін вагітності серед обстежуваних сягав від 6 до 12 тижнів. Контрольну групу (III підгрупа) складалася з 44 здорових невагітних жінок.

На роль кандидатів до скринінгових маркерів гестаційної ендотеліопатії було вирішено обрати показники мікроальбумінурії (МАУ) (діагностичні тест-смужки «МікроальбуФан», $< 5,0$ мг/ммоль - негативний результат), концентрації у сироватці крові ендотеліальних антитіл (ЕА) (антитіла до кардіоліпіну IgM, < 12 Од/мл - негативний результат), кількість десквамованих ендотеліоцитів у периферійній крові (ДЕЦ) ($< 4,0 \cdot 10^5/л$ - негативний результат), сироваткові показники ендотеліну 1 (ЕТ-I) (< 3 пг/мл - негативний результат) та фактору Віллебранда у сироватці крові (ФВ) (< 100 % - негативний результат). У якості підтверджуючого тесту, нами, був запропонований

метод вимірювання ендотелійзалежної вазодилатації судин (ЕЗВД) після компресійної проби ($> 15\%$ - негативний результат).

У відповідності до поставленого завдання, та враховуючи вимоги до скринінгових методів дослідження з боку доказової медицини, нами були проаналізовані наступні показники: специфічність та чутливість методик, хибно-позитивні та хибно-негативні результати, прогностичні позитивна (ППЦ) та негативна (ПНЦ) цінності.

Згідно результатів проведеного дослідження, було встановлено, що запропоновані методики діагностики ГЕ у першому триместрі вагітності, мають різні показники щодо чутливості та специфічності, які ми визначали окремо, для кожного з методів дослідження (табл.2).

Таблиця 2

**Чутливість та специфічність методів дослідження по діагностиці
ГЕ**

Методи діагностики	Чутливість, %	Специфічність, %
МАУ (n=197)	98,5	88,0
ЕА (n=25)	45,0	66,7
ДЕЦ (n=75)	78,6	88,9
ЕТ-І (n=74)	76,9	90,9
ФВ (n=53)	70,6	89,5

Примітки: МАУ – мікроальбумінурія;
ЕА - ендотеліальні антитіла у сироватці;
ДЕЦ – десквамовані ендотеліоцити у периферійній крові;
ЕТ-І - сироваткові показники ендотеліну 1;
ФВ - фактор Віллебранда у сироватці крові.

Так, маркер локальної ГЕ (показник гломерулярно-капілярного ендотеліозу) - МАУ відрізнявся достатньо високою чутливістю (97,2% при 95% ДІ, 94,8% - 99,8%) та специфічністю (88,0% при 95% ДІ, 75,7% - 95,4%). При визначенні ДЕЦ, у периферійній крові, чутливість вказаного методу складала 78,6% (95% ДІ, 65,6% - 88,4%), а специфічність 88,9% (95% ДІ, 65,2% - 98,3%).

Показники ендотеліну 1, також відзначались високими показниками чутливості та, особливо, специфічності, 76,9% (95% ДІ, 63,2% - 87,5%) та 90,9% (95% ДІ, 70,8% - 98,6%) відповідно. Дещо менша значущість результатів відзначалась при дослідження діагностичної вартості ФВ, особливо, в випадках безсимптомної ГЕ (чутливість 70,6% при 95% ДІ 52,2% - 84,9% та специфічність 89,5% при 95% ДІ 66,8% - 98,4%).

Для ЕА показники чутливості та специфічності були відповідно 45,0% (95% ДІ, 23,1% - 68,4%) та 66,7% (95% ДІ, 22,7% - 94,7%).

Таким чином, найбільш діагностично-значимою, по показникам чутливості була визнана методика по визначенню мікроальбумінурії, по специфічності діагностичних критеріїв – визначення ендотеліну 1, менш значимою, у діагностичному аспекті, за вищенаведеними характеристиками, була методика по визначенню ендотеліальних антитіл. Можливо, на цей компонент вплинула й порівняно мала формальна кількість обстежених жінок та умови проведених досліджень.

В подальшому, для досягнення поставленої мети наявного етапу проспективного дослідження, ми вираховували позитивні та негативні відношення імовірності (табл.3).

При цьому, позитивне відношення імовірності ми вважали за співвідношення між ймовірністю позитивного результату тесту,

враховуючи наявність гестаційної ендотеліопатії та ймовірність позитивного результату тесту враховуючи відсутність ГЕ, а негативне - співвідношення між ймовірністю негативного результату даного тесту на наявність дисфункції ендотелію під час гестації, та ймовірністю негативного результату тесту враховуючи відсутність ендотеліальної дисфункції у вагітних жінок.

Отримані, нами в ході дослідження результати, підтвердили значущість попередніх тестів (специфічність методів дослідження), позитивне відношення ймовірності для тестів по визначенню рівня ендотеліну 1 становило 8,5 при 95% ДІ 2,2 – 32,0, по рівню МАУ – 8,2 при 95% ДІ, 3,9 – 17,4, по кількості десквамованих ендотеліоцитів, в периферійній крові – 7,1 при 95% ДІ, 1,9 – 26,3.

Таблиця 3

Визначення позитивних та негативних відношень ймовірності при діагностиці ГЕ

Методи діагностики	Позитивні відношення ймовірності	Негативні відношення ймовірності
МАУ (n=197)	8,2	0,02
ЕА (n=25)	1,3	0,8
ДЕЦ (n=75)	7,1	0,2
ЕТ I (n=74)	8,5	0,2
ФВ (n=53)	6,7	0,3

Примітки: МАУ – мікроальбумінурія;

ЕА - ендотеліальні антитіла у сироватці;

ДЕЦ – десквамовані ендотеліоцити у периферійній крові;

ЕТ-I - сироваткові показники ендотеліну 1;

ФВ - фактор Віллебранда у сироватці крові.

При визначенні сироваткової концентрації ФВ позитивне відношення ймовірності становило 6,7 при 95% ДІ, 1,8 – 25,3 та при дослідженні рівня ендотеліальних антитіл – 1,3 при 95% ДІ, 0,4 – 4,6.

Показники негативного відношення ймовірності, були розподілені наступним чином: МАУ – 0,02 при 95% ДІ, 0,0 – 0,07; ЕТ-І – 0,2 при 95% ДІ, 0,15 – 0,4; ДЕЦ – 0,2 при 95% ДІ, 0,1 – 0,4; ФВ – 0,3 при 95% ДІ, 0,2 – 0,6; ЕА – 0,8 при 95% ДІ, 0,4 – 1,6.

Щодо показників позитивної (ППЦ) та негативної (ПНЦ) прогностичної цінності, показники якої зображені в таблиці 4, то мова йшла про ймовірність того, що ГЕ присутня, коли тест позитивний (для ППЦ) та того, що дисфункція ендотелію у вагітних відсутня, коли тест негативний (для ПНЦ).

Таблиця 4

**Показники позитивної та негативної прогностичної цінності
методик діагностики ГЕ**

Методи діагностики	Позитивна прогностична цінність, %	Негативна прогностична цінність, %
МАУ (n=197)	95,8	95,6
ЕА І (n=25)	81,8	26,7
ДЕЦ (n=75)	95,6	57,1
ЕТ (n=74)	95,2	62,5
ФВ (n=53)	92,3	63,0

Примітки: МАУ – мікроальбумінурія;

ЕА - ендотеліальні антитіла у сироватці;

ДЕЦ – десквамовані ендотеліоцити у периферійній крові;

ЕТ-І - сироваткові показники ендотеліну І;

ФВ - фактор Віллебранда у сироватці крові.

Для МАУ вищезазначені результати сягали 95,8% (ППЦ) при 95% ДІ, 91,0% - 98,4% та 95,6% (ПНЦ) при 95% ДІ, 85,1% - 99,3% відповідно. При використанні, в якості діагностичного маркеру гестаційної ендотеліопатії, сироваткові концентрації ендотеліальних антитіл, показник ППЦ становив 81,8 % при 95% ДІ, 48,2% - 97,2%, в той час, як результат ПНЦ виявлявся 26,7% при 95% ДІ, 7,9% - 55,1%.

Аналізуючи отримані дані, при ранній діагностиці ендотеліальної дисфункції вагітних, за допомогою визначення ДЕЦ, ми прийшли до висновку, що позитивна прогностична цінність вищевказаної методики становила 95,6% при 95% ДІ, 85,1% - 99,3%, тоді, як негативна прогностична цінність становила 57,1% при 95% ДІ, 37,2% - 75,5%, відповідно.

Серед вагітних, у яких ми використовували, в якості діагностичного тесту ГЕ, визначення рівня ендотеліну 1, показник ППЦ вищенаведеної методики складав 95,2% при 95% ДІ, 83,8% - 99,3%, а ПНЦ – 62,5% при 95% ДІ, 43,7% - 78,9%, відповідно. Стосовно фактора Віллебранда, то показник позитивної прогностичної цінності даної методики, був доволі високим - 92,3% при 95% ДІ, 74,8% - 98,8%, як і показник негативної прогностичної цінності – 63,0% при 95% ДІ, 42,4% - 80,6%.

Проведене дослідження по визначенні скринінгового методу дослідження ендотеліальної дисфункції під час вагітності, дозволило систематизувати результати динамічної оцінки за провідними патогенетичними механізмами розвитку ГЕ. Об'єктивізація кількісних параметрів, що характеризували ступінь активації судинного ендотелію, який регулював процеси неоангіо - та васкулогенезу, дозволила обґрунтувати предикторну значимість ряду тестів. Визначення факторів ризику та виділення груп ризику не визначають

наявність гестаційної патології, тому що можливість клінічної маніфестації, крім стратифікації факторів ризику, залежить від багатьох факторів, насамперед від оптимальної адекватності гемодинамічного забезпечення вагітності. Але фактори ризику дозволяють виділити групу у популяції вагітних жінок, де можливість перинатальної патології найбільша. Особливу значимість, в приведеному аспекті, мають безсимптомні (донозологічні) стани, серед вагітних, які демонструють зневажливе відношення до власного здоров'я (несвоєчасне відвідування жіночої консультації, знехтування рекомендацій дільничних лікарів), оскільки такі жінки не звертаються своєчасно за медичною допомогою та мають достатньо високу ступінь фатальних перинатальних ускладнень.

Таким чином, проведення скринінгових досліджень на предмет виявлення ендотеліальної дисфункції у популяції вагітних, виділеної на підставі факторів ризику незалежно від клінічного анамнезу та скарг, є найбільш інформативним та оптимальним з точки зору своєчасного призначення адекватної профілактики. Отримані на приведеному етапі нашого дослідження результати показали, що використання напівкількісного методу визначення МАУ у вагітних (чутливість методу 98,5%, позитивне відношення імовірності 8,2, ППЦ 95,8% та ПНЦ 95,6%) як скринінгового, дозволять достовірно діагностувати ГЕ та прогнозувати формування перинатальної патології надалі. В якості верифікаційного тесту, доцільно проводити визначення ЕЗВД, який дозволяє адекватно виявляти вже початкові ендотелій-залежні порушення судинного тону, коли ще відсутні значущі порушення гемодинаміки та структури судин.

Неінвазивний напівкількісний метод визначення мікроальбумінурії у вагітних є одним з найбільш надійних та

достовірних тестів для доклінічної діагностики ГЕ. «МікроальбуФан» - дозволяє вимірювати білок у сечі в діапазоні концентрацій від 0,01 г/л до 5 г/л; дозволяє проводити паралельне вимір двох параметрів: креатиніну та альбуміну; легкий у використанні; забезпечує швидкий результат - протягом 1 хв [9]. Результату відношення альбуміну до креатиніну більше ніж 5 мг альбуміну/ммоль креатиніну дозволяє прогнозувати ризик розвитку перинатальної патології та може бути використаний для неінвазивної діагностики гестаційної ендотеліопатії.

Цей метод може використовуватись в амбулаторних умовах, доступний, цінність його велика, бо своєчасно проведене профілактичне лікування у вагітних групи ризику щодо ускладненого перебігу вагітності дозволяє певним шляхом вирішувати проблему акушерської патології, перинатальних втрат та покращувати перебіг вагітності в цілому.

Напівкількісний метод визначення МАУ дозволяє діагностувати гестаційну ендотеліопатію на доклінічному етапі перинатальної патології у вагітних груп ризику і може бути рекомендований до поширеного використання в умовах амбулаторій та жіночих консультацій. Метод визначення МАУ забезпечує підвищення інформативності і розширення арсеналу методів, що застосовуються для ранньої діагностики перинатальної патології ендотеліотропного генезу.

ВИСНОВКИ

1. Мікроальбумінурія – досить чутливий предиктор акушерської та перинатальної патології, що обумовлена гестаційною ендотеліопатією.

2. За допомогою тест-системи «Мікроальбуфан» МАУ діагностується при результаті відношення альбумін/креатинін в разовій порції сечі понад 5,0 мг/ммоль.

3. Застосування експрес-тесту з напівкількісного визначення МАУ, у якості скринінгового, дозволяє не тільки визначити вагітних групи ризику з гестаційної патології, але й розробити індивідуальну тактику ведення таких жінок, яка спрямована на зниження частоти цієї патології.

4. Для верифікації гестаційної ендотеліопатії доцільно поєднувати тест на МАУ з дуплексним скануванням плечової артерії з визначенням ЕЗВД.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. 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.
2. Верткин А.Л. Клиническое и прогностическое значение микроальбуминурии [Текст]: методические рекомендации / А.Л. Верткин [и др.]; ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию – М. – 2005. - 21с.
3. Диагностическое и прогностическое значение микроальбуминурии у беременных группы риска по развитию преэклампсии [Текст] / О.В.Макаров, Е.В. Волкова, М.А. Кожаткина, Р.Х. Кушхов //Журнал «Вестник РГМУ». – 2009. – №4. – С. 51-56.
4. Иванов Д.Д. Микроальбуминурия: акцент на первичной профилактике [Текст] / Д.Д. Иванов // Здоров'я України. – 2010. - №19(248). – С.16-17.
5. Коньков Д.Г. Особенности гемодинамического обеспечения беременности на фоне гестационной эндотелиопатии [Текст] / Д.Г. Коньков // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т.15. – №2. – Ч.1. - С.158-161.
6. Коньков Д.Г. Эндотелиальная дисфункция в генезе невынашивания беременности [Текст] / Д.Г. Коньков, О.О. Процепко // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – Симферополь. – 2009. – Т.145. – Ч.II. - С. 157-160.
7. Литвин А. Микроальбуминурия: Клиническое

значение [Текст] / А. Литвин // Врач. – 2011. - №9. – С.7-13.

8. Макаров О.В. Микроальбуминурия у беременных высокого риска по развитию гестоза [Текст] / О.В. Макаров, Е.В. Волкова, Р.Х. Кушхов // Перспектива – 2011: материалы Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых. – Нальчик, Кабардино-Балкарский государственный университет. – 2011. – Том II. – С.291-295.

9. Патент 71862 Україна, МПК G01N 33/48 Спосіб доклінічної діагностики гестаційної ендотеліопатії [Текст] /Запорожан В.М. Галич С.Р. Коньков Д.Г.; заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім.М.І. Пирогова. - № u201201377; заявл. 09.02.2012 ; опубл. 25.07.2012, Бюл. №4. – 4с.

10. Шуцько Є.Є. Впровадження концепції подальшого розвитку перинатальної допомоги в Україні [Текст] / Є.Є. Шуцько // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2001. – Т.1. - №1. – С.10-16.

11. Does microalbuminuria at mid-pregnancy predict development of subsequent pre-eclampsia? [Text] / Renu Singh, Indu Tandon, Sujata Deo, Shankar Madhav Natu // Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. – 2013. – Vol.39. - Issue2. – P.478–483.

12. Eclampsia and pre-eclampsia: a health problem for 2000 years. [Text] / K. Villar, L. Say, A.M. Gülmezoglu, [et al.] In: Critchley H, MacLean AB, Poston L, Walker J, eds. - Pre-eclampsia. - London: RCOG Press. – 2003. – P.189–207.

13. Hypertension and Microalbuminuria 5 Years After Pregnancies Complicated by Pre-eclampsia [Text] / Nahid Shahbazian, Heshmatollah Shahbazian, Ali Ehsanpour, [et al.] Iranian Journal of Kidney Diseases. – 2011. – Vol.5. – N.5. – P.324-327.

14. Hypertensive disorders in pregnancy and subsequently measured cardiovascular risk factors [Text] / E.B. Magnussen, L.J. Vatten, G.D. Smith, P.R. Romundstad // *Obstet Gynecol.* – 2009. – Vol.114. – P.961-970.
15. Judith T. Klassen. Microalbuminuria: So What's a Little Protein? [Text] / Judith T. Klassen // *The Canadian Journal of CME.* – 2003. – P.69-76.
16. Keane W.F. Proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, elimination (PARADE): A position paper of the National Kidney Foundation [Text] / W.F. Keane, G. Eknoyan // *Am. J. Kidney Dis.* – 1999. – V.33. – P.1004–1010.
17. Microalbuminuria after pregnancy complicated by preeclampsia [Text] / J. Bar, B. Kaplan, C. Wittenberg [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1999. – Vol.14(5). – P.1129-1132.
18. Microalbuminuria and the Hypertensive Disorders of Pregnancy [Text] / A. Cote; P. Dadelszen, J. Moutquin [et al.] // *Current Hypertension Reviews.* – 2010. – Vol.6. – N.1. – P. 8-19.
19. Microalbuminuria in essential hypertension [Text] / C. Eriey, U. Haefele, N. Haune [et al.] // *J. Hyperten.* – 2000. – V.21. – P.810–815.
20. Microalbuminuria in nondiabetic adults: relation of blood pressure, body mass index, plasma cholesterol levels, and smoking [Text] / M. Cirillo, L. Senigalliesi, M. Laurenzi [et al.] // *The Gubbio Population Study. Arch. Intern. Med.* – 1998. – V.158 (17). – P.1933–1939.
21. Microalbuminuria, Preeclampsia, and Preterm Delivery in Pregnant Women With Type 1 Diabetes [Text] / D.M. Jensen, P. Damm, P. Ovesen. [et al.] // *Diabetes Care.* – 2010. – Vol.33(1). – P.90–94.

22. Obesity, cardiometabolic syndrome, and chronic kidney disease: the weight of the evidence [Text] / G. Lastra, C. Manrique, J.R. Sowers [et al.] // *Adv. Chronic Kidney Dis.* – 2006. - V.13(4). – P.365 – 373.
23. Paternoster D.M. Predictive markers of pre-eclampsia in hypertensive disorders of pregnancy [Text] / D.M. Paternoster, A. Stella // *J Gynaecol Obstet.* – 1999. – Vol.66(3). – P.237-243.
24. Pregnancy outcome in type 1 diabetic women with microalbuminuria / Pia Ekblom, Peter Damm, Bo Feldt-Rasmussen, [et al.] // *Diabetes care.* – 2001. – Vol.24. – N.10. – P.1739-1744.
25. Prepregnancy cardiovascular risk factors as predictors of pre-eclampsia: population based cohort study [Text] / E. B. Magnussen, L. J. Vatten, T. I. Lund-Nilsen [et al.] // *BMJ.* – 2007. – V.335. Iss. 7627. – P.978.
26. Pulse pressure and isolated systolic hypertension: association with microalbuminuria [Text] / M. Cirillo, D. Stellato, M. Laurenzi [et al.] // The GUBBIO Study Collaborative Research Group. *Kidney Int.* – 2000. – V.58(3). – P.1211 – 1218.
27. Sachchithanantham Kanagasabai. Biochemical Markers In The Prediction Of Pre-Eclampsia, Are We There Yet? [Text] / Sachchithanantham Kanagasabai // *The Internet Journal of Gynecology and Obstetrics.* – 2010. – Vol.14. – N.1. - DOI: 10.5580/6bb.
28. Sheppard SJ. Risk factors and mediators of the vascular dysfunction associated with hypertension in pregnancy [Text] / S. J. Sheppard, R. A. Khalil // *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* - 2010. - 10(1). - P.33–41.
29. The EUCLID study group. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes

and normoalbuminuria or microalbuminuria [Text] // Lancet. – 1997. – V.349 (9068). – P.1787–1792.

30. The pathophysiology of endothelial function in pregnancy and the usefulness of endothelial markers [Text] / L. Slavik, J. Prochazkova, M. Prochazka [et al.] // Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. – 2011. – Vol.155. – P. 1-5.

31. The Prevalence of Proteinuria among Pregnant Women as Detected by a Semi- quantitative Method: A Single Center Experience [Text] / Osama Osman, Ayodeji O. Bakare, Sarra Elamin // Arab Journal of Nephrology and Transplantation. – 2011. – Vol.4(2). – P.77-82.

32. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure [Text] / A.V. Chobanian, G.L. Bakris, H.R. Black [et al.] // The JNC VI Report. J.A.M.A. – 2003. – V.289. – P.2560 – 2571.

33. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) [Text] // Lancet. – 1998. - V.352(9131). – P.837–853.

34. Usefulness of microalbuminuria in predicting cardiovascular mortality in treated hypertensive men with and without diabetes mellitus [Text] /Agewall S, Wikstrand J, Linnemann S, et al. // Amer J Cardiol. – 1997. – Vol.80. – P.164-169.

35. Waist circumference and the metabolic syndrome predict the development of elevated albuminuria in non-diabetic subjects: the DESIR Study [Text] / F. Bonnet, M. Marre, J.M. Halimi [et al.] // J. Hypertens. – 2006. – V.24 (6). – P.1157–1163.

36. Waugh J. Urinary microalbumin/creatinine ratios: reference range in uncomplicated pregnancy [Text] / J. Waugh, S.C. Bell, M.D. Kilby // *Clinical Science*. – 2003. – Vol.104. – P.103–107.
37. Senna AHFA, Abonar EAEA (2017) Early Pregnancy Microalbuminuria as a Predictor of Pre-Eclampsia. *JFIV Reprod Med Genet* 5: 196. doi: 10.4172/2375-4508.1000196.
38. Babu RP, Christy A, Hegde A, Manjrekar P, Joseph M. Microalbuminuria - A better marker in hypertensive disorders of pregnancy. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2015;26: 941-6.
39. 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):580-588. doi: 10.1111/aogs.13123.
40. 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):498-503. doi: 10.1080/01616412.2019.1576320.
41. 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):34-38. doi: 10.15171/mejdd.2020.161.
42. 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):303-7. doi: 10.1016/j.preghy.2015.08.001.

43. 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):120-4. doi: 10.4103/0976-9668.149106.
44. 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 Jan;15:182-188. doi: 10.1016/j.preghy.2019.01.010.
45. Patel MP, Simmons BB. A review of the prevention and treatment of microalbuminuria in normotensive type 2 diabetes. *Consultant.* 2019;59(7):195-198.