

На правах рукописи

Шаповалова Ольга Александровна

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ГЕСТАЦИИ
ПРИ ОСТРЫХ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ НАРУШЕНИЯХ,
АССОЦИИРОВАННЫХ С БЕРЕМЕННОСТЬЮ**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Волгоград— 2019

Работа выполнена в федеральном государственном образовательном учреждении высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Новикова Владислава Александровна,
доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:

Игнатко Ирина Владимировна

Доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова

Арустамян Рузанна Робертовна

Доктор медицинских наук, доцент кафедры репродуктивной медицины и хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области

Защита диссертации состоится «___» _____ 2019 года в ___ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.008.10 при Волгоградском государственном медицинском университете по адресу 400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Волгоградского государственного медицинского университета на сайте www.volgmed.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2019 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета 208.008.10 доктор медицинских наук, профессор

Селихова Марина Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Сохранение здоровья матери и ребенка остается чрезвычайно актуальным (Радзинский В.Е., 2018), во всем мире признано приоритетной стратегией государственного уровня (Национальная стратегия действий в интересах женщин на 2017-2022 годы; ВОЗ, 2016). Масштабное общемировое «Исследование глобального бремени болезней» (Global Burden of Disease Study) (2015, 2016) показало, что материнская заболеваемость угрожаема по развитию тяжелых материнских осложнений (значительного послеродового кровотечения, тяжелой преэклампсии, эклампсии, сепсиса и др.). Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ, 2016) выделила состояния, угрожающие жизни матери, к которым относят тяжелую кардиоваскулярную, респираторную, почечную, гематологическую, печеночную, неврологическую и маточную дисфункцию. Развившееся при беременности нарушение мозгового кровообращения (кома >12 ч, судороги, инсульт), наравне с тяжелой преэклампсией (ПЭ) и эклампсией, в сочетании с органной дисфункцией, эклампсической комой, HELLP-синдром, определены как критические состояния в акушерстве (nearmiss), подлежащие строгому мониторингованию и аудиту акушерами-гинекологами (ВОЗ, 2016). Согласно Приказа Минздрава России N572н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)" (от 01.11.2012, зарегистрировано в Минюсте России 02.04.2013 N 27960), нарушения мозгового кровообращения и состояния после перенесенных ишемических и геморрагических инсультов определены критериями для определения этапности оказания медицинской помощи и направления беременных женщин в акушерские стационары третьей А группы (высокая степень риска).

Женский пол признан «уникальным» фактором, увеличивающим риск инсульта в связи с беременностью и послеродовым периодом, гестационным сахарным диабетом, гипертензивными расстройствами при беременности и др.

[StacieL. Demeletal., 2018]. Проблема осложнения беременности и послеродового периода инсультом (30 случаев на 100 000 беременностей) не решена глобально [Swartz R.H. etal, 2017; ButaliaS. etal, 2018]. В мире принят особый термин «инсульт, ассоциированный с беременностью» (pregnancy-associatedstroke (PAS)), подчеркивается необходимость выполнения диагностических, лечебных и реабилитационных мероприятий в условиях многопрофильного стационара, включающего не только наличие акушерского и неонатологического подразделений, но и ресурсы современной неврологической, нейрохирургической, анестезиолого-реаниматологической, офтальмологической службы, и наблюдение физиолога-реабилитолога [Ласков В.Б., 2013; Васильев Ю.Д. и др., 2016]. Эклампсия и ПЭ, отнесены к наиболее значимым факторам риска для ишемического и геморрагического инсульта, обуславливающие от 24% до 48% всех ассоциированных с беременностью инсультов [Demel S.L. etal, 2018]. У жительниц мегаполиса экстрагенитальные заболевания (ЭГЗ) составляют 65,39% причин материнской смертности (МС) и 68,75% причин состояний едва не умерших (nearmiss); внутримозговые кровоизлияния являются второй по частоте причиной МС (12,25%), после осложнений, связанных с социальным неблагополучием (отсутствие определенного места жительства, алкоголизм, наркомания, ВИЧ-инфекция - 15,31%), превышая частоту тяжелой ПЭ (10,2%), эклампсии (6,12%) и др. (А.С. Оленев, Е. Н. Сонгорова, В. А. Новикова и др., 2018).

Степень разработанности темы. В 2016 году МОНИИАГ издано пособие для врачей «Ведение беременности и родоразрешение пациенток с цереброваскулярными заболеваниями» (В.И. Краснопольский и др., 2016). В современной базе научных данных отражены отдельные исследования, посвященные острым нарушениям мозгового кровообращения во время беременности, родов и в послеродовом периоде (Васильев Ю.Д., Сидельникова Л.В., Арустамян Р.Р., 2016; Арустамян Р.Р., Адамян Л.В., Шифман Е.М., 2016), поиску значимых факторов риска инсульта при беременности (Тайтубаева Г.К., Грибачева И.А., Петрова Е.В., 2017), оценке эффективности антикоагулянтной

терапии у беременных с острым нарушением мозгового кровообращения (Ахвледиани К.Н., Логутова Л.С., Травкина А.А., 2017), персонализированному подходу к антигипертензивной терапии у беременных (Игнатко И.В., Стрижаков Л.А., Флорова В.С., 2018), инсульту, ассоциированному с беременностью (Bushnell C., McCullough L.D., Awad I.A., 2014; Miller E.C., Gatollari H.J., Too G., 2016; Yoshida K., Takahashi J.C., Takenobu Y., 2017; Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T., 2018; Liu Sh., Chan W.-Sh., Ray J. G., 2019).

Многоцентровые исследования по данной проблеме отсутствуют, как и сведения о возможном различии особенностей гестации, ассоциированных с острыми или хроническими нарушениями мозгового кровообращения. Изучение причин гестационных осложнений при острых цереброваскулярных нарушениях в сравнение с хроническими, механизмов их развития, разработка дифференцированных моделей их прогнозирования, определяющих профилактику, раннюю диагностику, лечение остается актуальной проблемой современного акушерства, обосновало проведение настоящего исследования.

Цель исследования: улучшить исходы беременности и родов у пациенток с цереброваскулярными нарушениями, ассоциированными с беременностью, путем совершенствования прогнозирования гестационных осложнений.

Задачи исследования:

1. Выявить клинико-anamnestические факторы риска осложнения беременности острым нарушением мозгового кровообращения.
2. Дифференцировать особенности гестации, сопряженные с острым (инсульт, транзиторная ишемическая атака) или хроническим (преэклампсия с дисциркуляторной энцефалопатией) нарушением мозгового кровообращения.
3. Обосновать патогенетические механизмы гестационных изменений, сопряженных острым или хроническим нарушением мозгового кровообращения во время беременности.
4. Определить высокоинформативные предикторы осложнений гестации, обусловленных острым (инсультом, транзиторной ишемической атакой)

или хроническим (дисциркуляторной энцефалопатии вследствие преэклампсии) нарушением мозгового кровообращения при беременности.

5. Разработать модель математического прогноза особенностей гестации, ассоциированных с острым (инсульт, транзиторная ишемическая атака) или хроническим (дисциркуляторная энцефалопатия вследствие преэклампсии) нарушением мозгового кровообращения.

6. Усовершенствовать комплекс мероприятий по прогнозированию особенностей гестации, сопряженных с нарушениями мозгового кровообращения во время беременности, направленный на улучшение исхода беременности и родов.

Научная новизна. Расширены представления о различном патогенезе гестационных изменений, ассоциированных с острым или хроническим нарушением мозгового кровообращения. Установлено отличие особенностей гестации, ассоциированных с острым и хроническим нарушением мозгового кровообращения. Расширены представления о роли повышения общего периферического сопротивления, характерного для ПЭ, в генезе дисциркуляторной энцефалопатии (ДЦЭ), что подтверждено ультразвуковой оценкой периферического кровотока (доплерометрии маточных, глазничных, почечных артерий). Установлено, что ПЭ без значимого нарушения гемодинамики может осложниться ДЦЭ от I ст. до III ст., и тяжелая и ранняя ПЭ не являются облигатным условием для нарушения мозгового кровообращения.

Теоретическая и практическая значимость работы. Установлены новые данные об особенностях гестации, ассоциированных с острым или хроническим нарушением мозгового кровообращения. Расширены представления о влиянии беременности на риски нарушений мозгового кровообращения, обусловленного ПЭ в том числе. Установлена взаимосвязь между гестационно обусловленной ДЦЭ и особенностями клинического течения ПЭ, показателями ангиогенеза, плацентарного роста, особенностями общего периферического сосудистого сопротивления (индекса резистентности маточных, глазничных, почечных артерий), системы гемостаза. Получены сведения о возможностях

дифференциального прогнозирования гестационных изменений (гемодинамических – повышение ИР маточных, глазничных, почечных артерий; функциональных – почечных и печеночных), сопряженных с риском острого (ТИА, инсульт) или хронического (ДЦЭ вследствие ПЭ) нарушений мозгового кровообращения. Разработанный и внедренный усовершенствованный комплекс мероприятий по прогнозированию осложнений гестации, сопряженных с нарушениями мозгового кровообращения, благодаря своевременной диагностике и лечению, позволил снизить частоту беременностей, осложненных ОНМК, при на 13 %; у беременных приотсутствии значимой артериальной гипертензии и/или протеинуриидиагностировать ПЭ, осложненную ДЦЭ в ст. I, своевременно направить пациентку в перинатальный центр для дообследования, лечения и своевременного родоразрешения, не допустив развитие ДЦЭ II ст. или III ст.

Методология и методы исследования. Исследование проведено в период 2013-2017 гг. на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и переподготовки специалистов (зав. каф. – д.м.н., профессор Г.А. Пенжоян) Кубанского государственного медицинского университета на клинической базе перинатального центра государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница №2 Департамента здравоохранения Краснодарского края» г. Краснодара (гл. врач – д.м.н., профессор Г.А. Пенжоян).

Впроспективноекогортноеконтролируемое исследованиебыли включены 231 женщин. Критерии включения в основную группу: беременность или послеродовой период, осложненная ОНМК, у пациенток с ПЭ и без нее.Критерии включения в группу сравнения: беременность, осложненная ПЭ, сопровождающаяся ХрНМК – ДЦЭ, или нет.Критерии исключения: беременность или послеродовой период, осложненные ДЦЭ, обусловленной не ПЭ; акушерская или гинекологическая патология, способная конкурентно по осложнениям течения беременности и нарушениям плодово-плацентарной дисфункции.

Основную группу составили женщины, беременность которых осложнилась острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) (n=27): с ишемическим инсультом (n=10) в бассейнах правой задней мозговой артерии, правой средней мозговой артерии, правой общей сонной артерии, корковых ветвей левой средней мозговой артерии; тромбозом поперечных и правого сигмовидного синуса с очагами вторичной ишемии левой височно-затылочной и правой затылочной областей (n= 1); транзиторной ишемической атакой (n=16). В группу сравнения проспективно были включены женщины с хроническими нарушениями мозгового кровообращения (ХрНМК) - с ПЭ и ДЦЭ (n=28) (Рисунок1).

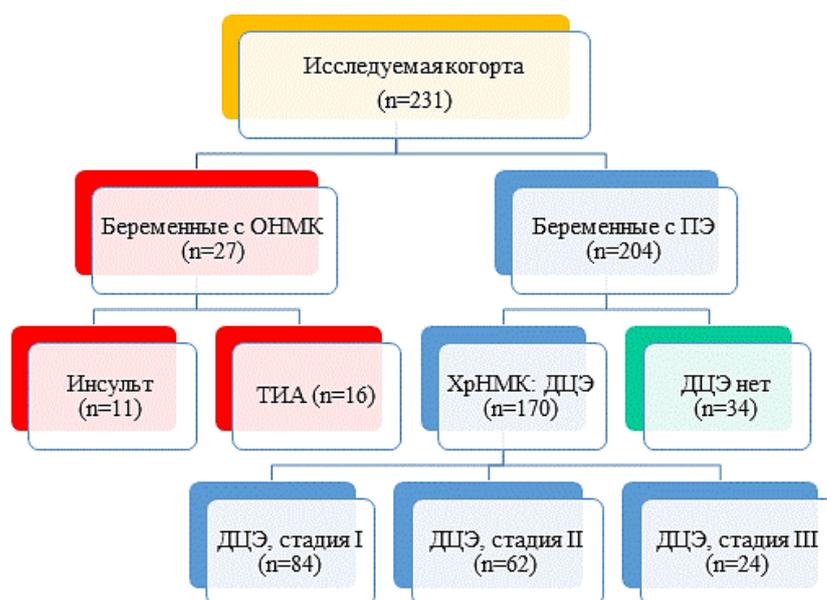


Рисунок 1 - Дизайн формирования клинических групп

Оказание медицинской помощи осуществлялось согласно стандарта специализированной медицинской помощи от 29.12.2012г № 1740. Для получения данных анализировали: карты стационарного больного (форма № 003 –у) беременных и послеродовых пациенток, истории родов (форма № 096/у), амбулаторные карты, индивидуальные карты беременных. Клинические, клинко-лабораторные и клинко-инструментальные методы обследования беременных, рожениц и родильниц включали общепринятые методики, согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации № 572н от 1 ноября 2012 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю

«акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»).

Анализировали лабораторные методы исследования: биохимический анализ крови биохимическом анализатор CobasIntegra (Roche, Швейцария); маркеры гемостаза на гематологическом анализаторе Start 4 (Roche, Швейцария) (заведующий клинико-диагностической лаборатории - Сысоева И.П.); использовали иммунологический тест Elecsys, позволяющий определить уровень плацентарного фактора роста (PIGF), рецептора сосудисто-эндотелиального факторов роста (VEGF, VEGF-A). Тест производился в клинике «Евромед» (директор – к.м.н. Пенжоян И.Л.)

УЗИ производили на аппарате GeneralElectric «Voluson E6», датчики: для глазничной артерии - линейный 11-L; для почечных и маточных артерий – конвексный C-5-9D, для биометрии плода, доплерометрия маточно-плодово-плацентарного кровотока - конвексный 2-7,5 МГ (заведующий центра перинатальной диагностики – к.м.н. Корчагина Е.Е.).

Дифференциальная диагностика ДЦЭ и оценка степени ее выраженности (компенсации) производилась неврологом перинатального центра, в структуру которого включено консультативное отделение (заведующий консультативного отделения – Марюшина М.А.).

Положения, выносимые на защиту:

1. Патогенетическими детерминантами особенностей гестации, ассоциированных с ОНМК в сравнение с ХрНМК, являются: гемодинамические (уровень систолического, $p=0,01$) и диастолического ($p=0,03$) АД), гемостазиологические (уровень в крови РФМК, $p<0,01$), почечные (уровень в крови креатинина, $p=0,03$), печеночные (уровень в крови ГГТ ($p<0,01$) и ЩФ ($p<0,01$) функциональные изменения.

2. Диагностика и прогнозирование особенностей гестации, ассоциированной с ОНМК, ПЭ, осложненной ДЦЭ или нет, основана на оценке срока беременности ($p=0,043$), прегестационного ИМТ ($p<0,001$), систолического АД ($p=0,02$),

состояния гемостаза (уровня в крови РФМК ($p=0,00004$), АЧТВ ($p=0,012$), функции печени (уровня в крови ГГТ ($p=0,000005$)).

3. Прогнозирование ПЭ, осложненной хроническим нарушением мозгового кровообращения (ДЦЭ), обусловлено возможностью контроля маркеров повышения общего периферического сосудистого сопротивления – индекса резистентности артерий глаза и орбиты, почек, матки (значимость прогноза $p<0,05$).

Степень достоверности и апробация результатов. Статистическую обработку и анализ полученных данных проводили при помощи компьютерных программ Statistica v12.0, MicrosoftExcel 2013.

Материалы и основные положения диссертации доложены и обсуждены на конференциях краевого, общероссийского и международного уровня, основные и которых: XVIII всемирный конгресс по контраверсиям в акушерстве, гинекологии и бесплодии (Вена, Австрия, 25 октября 2013 г.); XVI Всероссийский научный форум «Мать и дитя» (Москва, 22 – 25 сентября 2015 г.); первый Пленум Правления Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов с международным участием (Москва, 13-16 октября 2015 г.); IX Региональном научном форуме «Мать и Дитя» (Сочи, 28–30 июня 2016 г.); XXIV всемирный конгресс по контраверсиям в акушерстве, гинекологии и бесплодии (Амстердам, Нидерланды ноябрь, 2016 г.); международной конференции «Иммунологические, тромбофилические и гематологические аспекты развития акушерской и перинатальной патологии» (Астрахань, 25-26 мая, 2017); X Юбилейном региональном научно-образовательном форуме «Мать и дитя» (Геленджик, 28–30 июня, 2017 г.).

Участие автора в сборе и обработке материала — более 90%, формулировке выводов и анализе результатов работы —80%. По материалам диссертации опубликовано 6 работ, 4 из которых - в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Диссертация состоит из введения, содержащего полные сведения о методологии и методах исследования, обзора литературы, глав с результатами собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения,

выводов и практических рекомендаций, списка сокращений и указателя литературы. Работа изложена на 166 страницах машинописного текста, иллюстрирована 40 таблицами и 53 рисунками. Представлены ссылки на 161 источник литературы, из них 74 отечественных и 87 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты исследования и их обсуждение. Возраст пациенток исследуемой когорты варьировал в диапазоне 16-51 лет (Me 30; Q25-75 25-34), ИМТ – 20-55,3 (28,2; 22-32,2), срок беременности при 1-й явке на учёт в ЖК – 5-33 (8; 7-11) и при родоразрешении - 26-41 (34,5; 31-39).

Проведена оценка особенностей гестации, ассоциированных с острым нарушением мозгового кровообращения (основная группа). Достоверных отличий в показателях возраста, ИМТ, числа беременностей и родов в анамнезе, сроке беременности при 1-й явке на учёт в ЖК между пациентками с инсультом и ТИА не выявлено ($p>0,05$). У пациенток с инсультом и ТИА установлены сопоставимая доля первородящих (соответственно 54,55% и 56,25%, $p>0,05$), число родов в анамнезе (соответственно $1,55\pm 2,11$ и $0,94\pm 1,29$, $p>0,05$). Умеренная ПЭ в анамнезе отмечена у 3 пациенток с инсультом и 1 с ТИА ($\chi^2=2,28$, $p=0,13$).

Гинекологические заболевания в анамнезе у пациенток с инсультами или ТИМ выявлялись с сопоставимой частотой ($p>0,05$). Доля пациенток с отягощенным семейным тромботическим анамнезом была выше при ТИА (18,18%), чем у при инсульте (7,41%) ($p=0,43$). Экстрагенитальные заболевания выявлялись менее, чем у 15% пациенток, за исключением наследственной предрасположенности к тромбофилическим состояниям (ТФ) (44,44%), хронического вирусного гепатита «С» минимальной степени активности (37%).

У пациенток с ОНМК беременность наступила при отсутствии преконцепционной подготовки (ПП). Основными осложнениями I-II триместра явились у пациенток в группе с инсультом и ТИА явились угрожающий выкидыш (в I триместре соответственно 36,36% и 31,25%, $p=0,79$; во II триместре –18,18% и 18,75%, $p=0,97$) и железодефицитная анемия (ЖДА) (в I триместре у 18,18% в группе с инсультом; во II триместре –45,46% и 43,75%, $p=0,93$). Достоверного отличия в уровне гемоглобина у пациенток с инсультом и ТИА не выявлено ($104,0\pm 3,27$ г/л и $100,6\pm 2,7$ г/л соответственно, $p=0,09$). В III триместре у пациенток в группах с инсультом и ТИА с сопоставимой с частотой диагностированы маловодие (соответственно 27,27% и 25%, $p=0,9$), нарушение маточно-плацентарной гемодинамики (соответственно 72,73% и 68,75%, $p=0,83$), ПЭ умеренная (соответственно 27,27% и 12,5%, $p=0,35$), ЖДА (соответственно 36,36% и 31,25%, $p=0,79$). Гестационная артериальная гипертензия (АГ) выявлена только 18,18% пациенток с инсультом. Частота хронической плацентарной недостаточности, показатели ИАЖ, систоло-диастолического отношения (СДО) кровотока в маточных артериях у пациенток с инсультом и ТИА значительно не отличались. СДО артерии пуповины плода у пациенток с инсультом были значительно выше, чем при ТИА ($3,39\pm 0,08$ и $3,26\pm 0,05$ у.е. соответственно, $p=0,002$), явилось дифференцирующим критерием инсульта или ТИА. На основании уравнения логистической регрессии получена модель прогноза ассоциированного с беременностью инсульта или ТИА (значимость модели $\chi^2=13,35$ $p=0,0003$, точность прогноза для инсульта 100%, для ТИА 50%) точкой отсечения 3,3 у.е

Срок беременности, при котором произошел инсульт и ТИА, был сопоставим (соответственно $36,31\pm 3,33$ и $37,69\pm 1,71$ недель, $p>0,05$). При поступлении в ПЦ у пациенток с инсультом и ТИА максимальные значения систолического АД (соответственно $130,0\pm 19,87$ и $126,56\pm 17,49$, $p=0,64$) и диастолического АД ($80,0\pm 14,14$ и $80,63\pm 13,89$, $p=0,91$) были сопоставимы. Отличием биохимического анализа крови пациенток с инсультом от ТИА был уровень фибриногена, определенный до родоразрешения ($5,24\pm 0,5$ и $4,48\pm 0,53$

соответственно, $p=0,001$), позволивший разработать модель прогноза ассоциированного с беременностью инсульта или ТИА (значимость модели $\chi^2=11,22$ $p=0,0008$; точность прогноза 85,19%, для инсульта 81,82%, для ТИА 87,5%) с точкой отсечения = 5,0 г/л.

У 37,04% пациенток с ОНМК произошло на фоне полного благополучия, общее состояние расценено тяжелым у 33% пациенток. Временной интервал от появления первых жалоб ОНМК до обращения к специалисту достигал 14 дней, у пациенток с инсультом в отличие от ТИА был более длительным (соответственно $3,36 \pm 4,34$ и 1,0 суток, $p=0,04$), что позволило создать модель математического прогноза при беременности риска инсульта или ТИА (значимость модели $\chi^2=8,0$ $p=0,0047$; точность прогноза для ТИА = 100%, для инсульта = 36,36%) с точкой отсечения одни сутки.

Родоразрешение путем кесарева сечения было произведено у 51,85% пациенток с ОНМК. Кесарево сечение значительно чаще производилось у пациенток с инсультами, чем с ТИА (81,82% и 18,75% соответственно, $p=0,0015$, [OR=4,36, 95% ДИ 1.516-12.562, $p=0,006$]). Кровопотери для пациенток с инсультами и ТИА была сопоставима, как при кесаревом сечении ($569,7 \pm 63,36$ и $577,94 \pm 65,84$, $p=0,75$), так и вагинальных родах ($254,55 \pm 35,03$ и $250 \pm 36,52$, $p=0,75$).

При оценке особенностей гестации, ассоциированных с ПЭ, осложненной ДЦЭ различной степени или не осложненной (группа сравнения), были получены следующие данные. Возраст и ИМТ пациенток, возраст ее мужа внутри группы были сопоставимы ($p > 0,05$). 58,33% пациенток с ДЦЭ III ст. и 47,06% пациенток без ДЦЭ были первобеременными ($p=0,4$). ПЭ в анамнезе отмечена у 5,88% пациенток. Не установлена связь между ПЭ в анамнезе и ДЦЭ в настоящую беременность ($\chi^2=0,126$, $p=0,27$). Выявлено отсутствие ПП у 79% пациенток с ДЦЭ, у 100% пациенток без ДЦЭ ($\chi^2=8,612$, $p=0,003$). Пациентки группы сравнения были как жительницами Краснодарского края, так и города Краснодара, иногородними. Гинекологические заболевания диагностированы с сопоставимой частотой ($p > 0,05$). У 45% пациенток ЭГЗ отсутствовали.

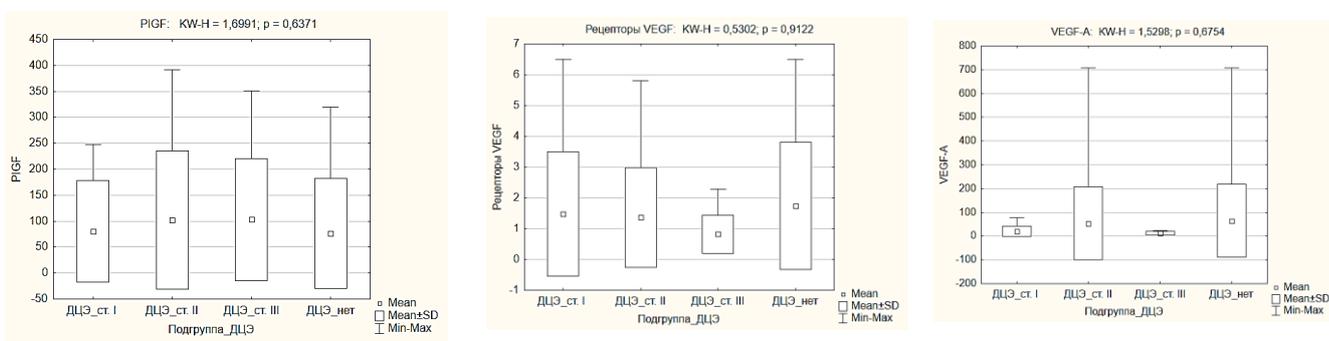
Гипертоническая болезнь 1-2 ст., гиперплазия надпочечников, киста печени, метаболический синдром, гестационный сахарный диабет (СД), СД 2 типа, симптоматическая паренхиматозная АГ выявлены в единичных случаях, частота выявления хронического пиелонефрита, ожирения 2-3 ст. – не превышала 10%. ИМТ был сопоставим у пациенток с ПЭ, независимо от наличия или отсутствия ДЦЭ, находился в диапазоне 25-34, в ряде случаев превышал 50.

Значимых отличий течения настоящей беременности в I-II триместрах беременности не выявлено. В III триместре беременности частота ранней тяжелой ПЭ составила 40,20% (n=82), поздней тяжелой ПЭ - 23,53% (n=48), поздней умеренной ПЭ - 36,27% (n=74). Ранняя ПЭ (тяжелое течение) не исключала отсутствие ДЦЭ у 20,22% пациенток или наличие ее I степени у 24,72% пациенток. Относительный риск развития ДЦЭ, независимо от ее степени, при тяжелой ПЭ в сравнении с умеренной не был значим: ОР=1,07 (95% ДИ 0,94-1,23). Относительный риск развития ДЦЭ, независимо от ее степени, при ранней ПЭ в сравнении с поздней ПЭ не был значим: ОР=1,07 (95% ДИ 0,95-1,20).

Связь между степенью задержки роста плода (ЗРП) и наличием ДЦЭ различной степени выраженности или ее отсутствия была незначимой ($\chi^2=6,7$; $p=0,67$). ЗРП 3 ст. выявлена только у пациенток с ПЭ без ДЦЭ (3%), ЗРП 2 ст. с наибольшей частотой выявлена так же у пациенток с ПЭ без ДЦЭ (26%).

Нарушение маточно-плацентарной гемодинамики диагностировано у абсолютного числа пациенток с ПЭ (100%), независимо от наличия ДЦЭ или ее отсутствия, показатели СДО маточных артерий были сопоставимы. Оценка плодово-плацентарного кровотока (СДО артерии пуповины) обосновала модель математического прогноза риска ДЦЭ или ее отсутствие у пациенток с ПЭ (значимость модели $\chi^2=18,15$ $p=0,00002$) с точкой отсечения – 3,285 у.е.

Уровни плацентарного (PIGF) и ангиогенных (VEGF, VEGF-A) факторов роста при ДЦЭ различной степени и ее отсутствии были сопоставимы (Рисунок



2).

а)б)

в)

Рисунок 2 - Уровень плацентарного фактора роста (PlGF) (а), сосудисто-эндотелиального роста (VEGF) (б) и рецептора сосудисто-эндотелиального роста (VEGF-A) (в) в зависимости от степени компенсации ДЦЭ.

Временной интервал от диагностики ПЭ до поступления в ПЦ составлял обосновал модель прогноза ДЦЭ II ст. в сравнении с отсутствием ДЦЭ (значимость модели $\chi^2=4,37$, $p=0,04$; ОШ=5,03, точность прогноза=68,63%, для ДЦЭ II ст.=35,0%, для ее отсутствия=90,32%) с точкой отсечения 10 дней.

ДЦЭ или ее отсутствия не были ассоциированы с симптомами тяжелой ПЭ: максимальным систолическим АД 140 мм.рт.ст. и выше ($\chi^2=0,04$; $p = 0,84$), максимальным диастолическим АД 90 мм.рт.ст. и выше ($\chi^2=0,004$; $p = 0,95$), наличием отеков ($\chi^2=0,24$; $p = 0,63$), выраженной протеинурией (более 5 г/л (сут.) ($\chi^2=0,01$; $p = 0,92$). Систолическое АД могло быть менее 140 мм.рт.ст. как при тяжелой ПЭ, так и ДЦЭ II и III степени.

Метод родоразрешения зависел от тяжести ПЭ, кесарево сечение потребовалось у 75% пациенток с ДЦЭ I ст., 50% с ДЦЭ II ст., 88% с ДЦЭ III ст., 77% при отсутствии ДЦЭ. Послеродовая кровопотеря у пациенток с ДЦЭ и без нее так же сопоставима ($p=0,47$), выявлены различия между пациентками с ДЦЭ I и III ст. ($4,95\pm 1,8$ и $6,55\pm 1,08$ мл/кг соответственно, $p=0,029$), ДЦЭ II и III ст. ($442,5\pm 185,87$ и $622,22\pm 134,89$ мл соответственно, $p=0,015$).

Родоразрешение сопровождалось значительной положительной динамикой в неврологической симптоматике, обусловленном ПЭ. Однако, на 3-4-е сутки после родоразрешения у пациенток с исходной ДЦЭ III ст. сохранялась симптоматика, характерная для ДЦЭ II ст. (22%) и I ст. (56%).

На основании индекса резистентности (ИР) глазничных и почечных артерий показана периферическая резистентность микроциркуляторных сосудов как маркер ПЭ. ИР центральной глазничных и почечных артерий при ДЦЭ и ее отсутствии были сопоставимы слева и справа как до родоразрешения, так и после него ($p>0,05$). Установлены значимые нелинейные связи между ДЦЭ различной

степени или ее отсутствием и ИР артерий глазницы и почек, полученные при обучении автоматизированных нейронных сетей (Таблица 1).

Таблица 1 – Нелинейные связи между ДЦЭ различной степени или ее отсутствием и доплерометрией глазничных и почечных артерий. Результаты обучения нейронных сетей.

Название сети	Точность обучения (Trainingperf.)	Точность тестирования (Testperf.)	Точность валидации (Validationperf.)	Алгоритм обучения (Trainingalgorithm)	Ошибка функции (Errorfunction)	Функция активации (Hiddenactivation)	Выходная функция активации Outputactivation
Для ИР глазничных артерий где: целевые переменные (Categoricaltarget) – ДЦЭ различной степени или ее отсутствие непрерывные входящие переменные (Continuousinput) – ИР правой и левойглазничной артерии, до и после родоразрешения							
MLP 8-6-4	91,67	80,0	25,0	BFGS 75	SOS	Exponential	Exponential
Для ИР артерий почек, где: целевые переменные (Categoricaltarget) – ДЦЭ различной степени или ее отсутствие непрерывные входящие переменные (Continuousinput) – ИР артерии почек, правой и левой, до и после родоразрешения							
MLP 8-10-4	95,65	25,0	80,0	BFGS 0	Entropy	Logistic	Softmax

ИР маточных артерий на 3-4 сутки после родоразрешения при наличии ДЦЭ был значительно выше, чем при ее отсутствии, как слева ($0,6 \pm 0,09$ и $0,55 \pm 0,07$ соответственно, $p=0,012$), так и справа ($0,6 \pm 0,08$ и $0,54 \pm 0,08$ соответственно, $p=0,003$). Различий в ИР маточных артериях при ДЦЭ I и II ст. выявлено не было. ИР маточных артериях при ДЦЭ III ст. составлял $0,68 \pm 0,07$ слева и $0,63 \pm 0,05$, что было значительно, чем при ДЦЭ I ст. ($0,56 \pm 0,1$ и $0,56 \pm 0,08$ соответственно, $p=0,008$ и $0,02$ соответственно) и чем при ДЦЭ II ст. слева ($0,6 \pm 0,07$, $p=0,009$). ИР маточных артерий явился достоверным параметром, отличающим течение послеродового периода пациенток с ДЦЭ и ее отсутствием (лямбда Уилкса= $0,88$, $p<0,012$) и при ее различной степени (лямбда Уилкса= $0,75$, $p<0,004$).

На основании полученных данных было предложено научное обоснование алгоритма дифференцированного прогнозирования особенностей гестации, ассоциированных с нарушением мозгового кровообращения. Пациентки с ОНМК

в отличие от ХрНМК были только жительницами Краснодарского края ($\chi^2=19,35$, $p<0,0001$), с отсутствующей прекоцепционной подготовкой в абсолютном числе ($\chi^2=6,93$, $p=0,009$). Доля пациенток с хроническим вирусным гепатитом «С» в группе с инсультами была достоверно выше, чем при ТИА (63,64% и 18,75% соответственно, $\chi^2=5,424$, $p=0,02$; OR=3,394 (95% CI 1,115-10,335), $p=0,032$). Наследственная предрасположенность к ТФ была выявлена с сопоставимой частотой при инсульте и ТИА (36,36% и 50% соответственно, $p=0,48$). ИМТ у пациенток с ОНМК у большинства был в пределах нормы ($20,85\pm 1,43$), только у пациенток с инсультом достигал 27.

Критерии, дифференцирующие беременных с гестационно обусловленным ОНМК или ХрНМК представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – Клинико-лабораторные критерии, дифференцирующие беременных с гестационно обусловленным ОНМК или ХрНМК

Параметр	ОНМК		ХрНМК		p
	M	SD	M	SD	
ИМТ	20,85	1,43	31,83	5,83	0,00
Порядковый номер беременности	1,19	1,66	2,59	1,52	0,00
Срок беременности при поступлении в ПЦ, недели	37,00	2,65	33,93	4,67	0,02
Систолическое АД_Мах, мм.рт.ст.	129,00	21,91	158,39	24,68	0,01
Диастолическое АД_Мах, мм.рт.ст.	80,00	15,81	95,24	13,87	0,03
АЧТВ до родоразрешения, с	29,71	4,06	27,67	3,67	0,04
АЧТВ после родов 3-4 сутки, с	42,23	31,78	32,06	4,19	0,05
РФМК min, мг.%	16,96	5,62	23,49	5,30	0,00
Гемоглобин, г/дл	39,08	45,60	14,51	14,07	0,00
Тромбоциты до родоразрешения	230,52	65,96	185,27	87,14	0,02
Креатинин, мкмоль/л	57,42	12,46	67,17	20,92	0,03
Клиренс креатинина, мкмоль/л	217,00	60,94	103,24	35,43	0,00
ГГТ, г/л	51,04	4,04	26,97	17,29	0,00
ЩФ, г/л	184,80	50,97	130,86	51,80	0,00
Альбуминемия, г/л	28,45	2,84	30,41	3,60	0,03
Попротеинемия, г/л	51,40	2,62	56,46	7,08	0,00

При помощи уравнения логистической регрессии получены модели прогнозирования риска при беременности ОНМК или ХрНМК (Рисунок 3) на основании ИМТ (значимость модели $\chi^2=79,19$ $p=0,00000$) с точкой отсечения 24; максимального уровня систолического АД ($\chi^2=6,85$ $p=0,009$) с точкой отсечения 108 мм.рт.ст; минимального уровня РФМК ($\chi^2=19,21$ $p=0,00001$) с точкой

отсечения 18 мг/%; уровня креатинина крови ($\chi^2=5,16$, $p=0,02$) с точкой отсечения 50 мкмоль/л, ГГТ ($\chi^2=28,71$, $p=0,0000$) с точкой отсечения ГГТ=45 Ед/л, ЩФ ($\chi^2=15,06$, $p=0,0001$) с точкой отсечения 170 Ед/л.

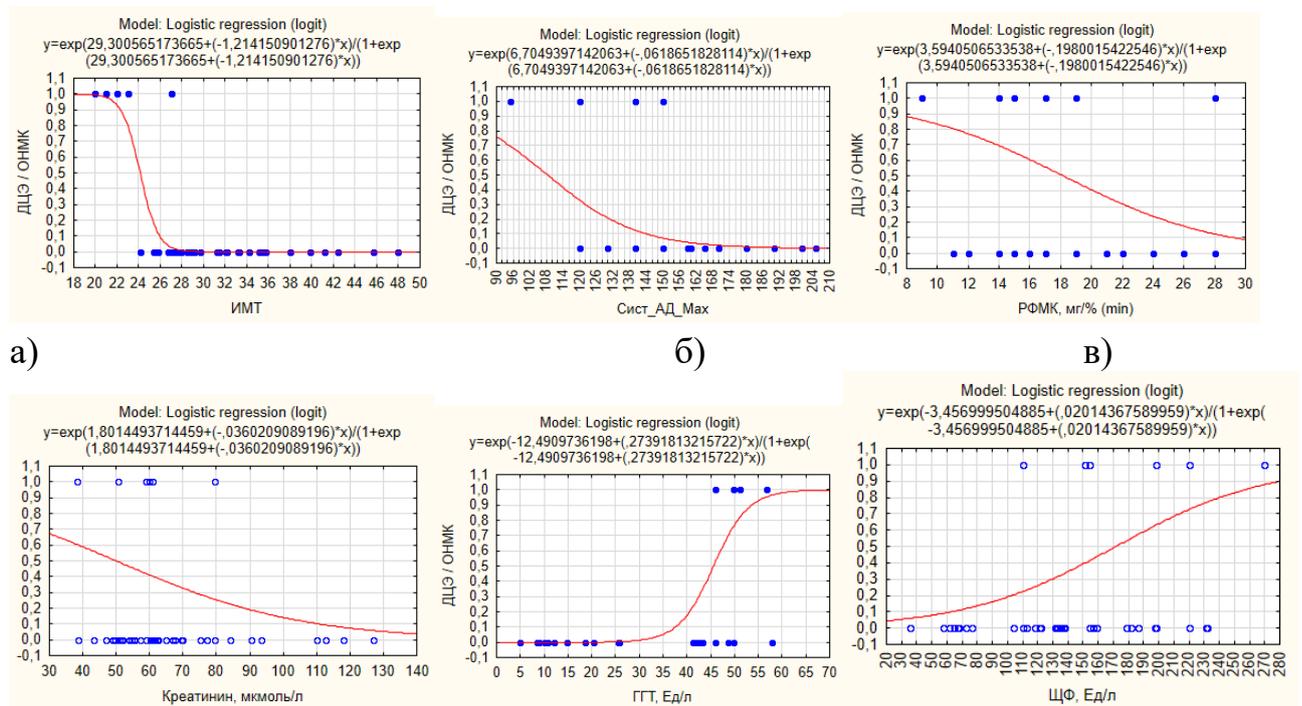


Рисунок 3. – Модель логистической регрессии, основанная на ИМТ (а), максимальном уровне систолического АД (б), минимальном уровне растворимых фибринмономерных комплексов крови (в), уровне креатинина (г), гамма-глутамилтранспептидазы (д), щелочной фосфатазы (е) крови. При $y < 0,5$ – вероятен риск ХрНМК, при $y > 0,5$ – риск ОНМК.

Таким образом, установлены дифференцирующие отличия пациенток с ОНМК или ХрНМК, осложненными ПЭ или нет. На основании дискриминантного анализа получены уравнения дискриминантной функции, классифицирующие беременных с ОНМ и ПЭ, осложненной ДЦЭ или нет, переменными в которых являются эти параметры (Таблица 3).

Таблица 3. – Дискриминация пациенток с ОНМК и ПЭ с ДЦЭ и без нее. Параметры уравнения дискриминантной функции.

Параметр уравнения	Группы сравнения		
	ХрНМК	ПЭ без ДЦЭ	ОНМК
Срок беременности при поступлении	Лямбда Уилкса=1,0, $p=0,043$		
Коэффициент	1,8146	1,8167	1,9789
Константа	-31,5448	-31,8987	-38,3148

Параметр уравнения	Группы сравнения		
	ХрНМК	ПЭ без ДЦЭ	ОНМК
ИМТ	Лямбда Уилкса=1,0, p=0,0000		
Коэффициент	0,9974	0,9971	0,65328
Константа	-16,7571	-17,0267	-8,11031
Систолическое АД (максимальное)	Лямбда Уилкса=1,0, p=0,02		
Коэффициент	0,3016	0,2860	0,2456
Константа	-24,5125	-22,3935	-18,5759
РФМК (минимальный показатель)	Лямбда Уилкса=1,0, p=0,00004		
Коэффициент	0,77219	0,68404	0,55768
Константа	-9,95007	-8,27732	-6,02922
АЧТВ до родоразрешения	Лямбда Уилкса=1,0, p=0,012		
Коэффициент	1,8685	1,7984	2,0060
Константа	-26,7395	-25,1219	-31,0747
ГГТ	Лямбда Уилкса=1,0, p=0,000005		
Коэффициент	0,12380	0,12118	0,23426
Константа	-2,51045	-3,22875	-6,96527
ЩФ	Лямбда Уилкса=1,0, p=0,0005		
Коэффициент	0,04701	0,05879	0,06639
Константа	-3,98101	-6,04115	-7,32695

Предложенный комплекс мероприятий по прогнозированию особенностей гестации, сопряженных с ассоциированными с беременностью нарушениями мозгового кровообращения, позволил эффективно снизить частоту беременностей, осложнённых ОНМК, при в сравнении с послеродовым периодом. Если в период с 2014 -2017 доля пациенток, находящихся на лечении в ПСО ККБ№2, у которых ОНМК развилось при беременности и после родоразрешения было сопоставимым (соответственно 46% и 54%), то после внедрения значительно снизилась при беременности на 13% (до 33,33% (n=3)). У всех пациенток, ОНМК у которых развилось при беременности, соответствовало ТИА, и ни у одной не развился ишемический или геморрагический инсульт, что свидетельствует о своевременном обращении за медицинской помощью, полноценной диагностике и высококвалифицированном лечении в учреждении соответствующего уровня. Сохраняющаяся высокая частота ишемического и геморрагического инсульта в послеродовом периоде (66,67% (n=6)) требует дальнейшего поиска мер, по его профилактике и своевременной диагностике, что позволит в кратчайшие сроки маршрутизировать пациентку в соответствующее учреждение для высокотехнологичного лечения. Внедрение в работу женской

консультации №5 ПЦ ККБ№2 предложенных высокоинформативных предикторов осложнений гестации, обусловленных ХрНМК, позволило у беременных (n=81) при отсутствии значимой артериальной гипертензии и/или протеинурии выявить ПЭ, осложненную ДЦЭ в ст. I, своевременно направить пациентку в отделение акушерской патологии №1 для решения вопроса о дальнейшей тактике ведения беременности и определения срока и родоразрешения, не допустив развитие ДЦЭ II ст. или III ст. Истинно-положительный результат получен у 49 пациенток, ложно-отрицательный – у четырех, истинно-отрицательный – у 28, ложно-отрицательный – ни у одной пациентки, Чувствительность комплекса составила $Se=100\%$, Специфичность $Sp=87,5\%$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании представлены принципиальные отличия особенностей течения беременности, осложненной ОНМК (с ПЭ и без нее) в сравнение с ХрНМК (ПЭ, осложненной ДЦЭ). Показано, что течение беременности при отсутствии значимых факторов риска (ПЭ в том числе) может осложниться транзиторной ишемической атакой или инсультом, в 37,04% случаях наступить на фоне полного благополучия беременной. ПЭ, осложненная ДЦЭ, сопряжена с прогнозируемым генерализованным нарушением микроциркуляторного кровотока, повышения общего периферического сосудистого сопротивления, что отражается в повышении общего периферического сосудистого сопротивления (рост индексов резистентности центральной артерии сетчатки, почек в том числе). Однако, ПЭ без значимой артериальной гипертензия и протеинурии не исключает ДЦЭ от I до III ст.; нарушения мозгового кровообращения не являются обязательными осложнениями тяжелой ПЭ, независимо от ее дебюта. Перспективами для дальнейшего исследования является сравнительное изучение ОНМК в зависимости от способа наступления беременности (естественного или при помощи ВРТ), преконцепционных подходов, наличия генетических, гематологических, метаболических, иммуно-гистохимических,

микробиологических и др. факторов, обуславливающих внутримозговую сосудистую катастрофу при беременности и после родов. На основании полученных данных можно сделать следующие **выводы**:

1. Дифференцирующими параметрами риска инсульта в сравнении с транзиторной ишемической атакой, ассоциированного с беременностью, являются: хронический вирусный гепатита «С» минимальной степени активности (ОР=3,394 (95% CI 1,115-10,33)); более длительный интервал от появления жалоб до обращения к специалисту ($3,36 \pm 4,34$ и $1,0$ суток соответственно, $p=0,04$); уровень фибриногена ($5,24 \pm 0,5$ и $4,48 \pm 0,53$ соответственно, $p=0,001$); систоло-диастолическое отношение скоростей кровотока артерии пуповины в III триместре беременности ($3,39 \pm 0,08$ и $3,26 \pm 0,05$ у.е. соответственно, $p=0,002$). При инсульте повыше риск родоразрешения путем кесарева сечения (ОР=4,36 (95% CI 1,52-12,56)).

2. Региональными характеристиками беременных с ОНМК в сравнение с ХрНМК является: проживание вне мегаполиса ($\chi^2=19,35$, $p<0,0001$), отсутствие прекоцепционной подготовки ($\chi^2=6,93$, $p=0,009$); более низкие значения ИМТ ($20,85 \pm 1,43$ и $31,83 \pm 5,83$ соответственно, $p<0,01$), уровня систолического ($129,0 \pm 21,91$ и $158,39 \pm 24,68$, $p=0,01$) и диастолического ($80,0 \pm 15,81$ и $95,24 \pm 13,87$, $p=0,03$) АД, уровня РФМК ($16,96 \pm 5,62$ и $23,49 \pm 5,30$, $p<0,01$), креатинина ($57,42 \pm 12,46$ и $67,17 \pm 20,92$, $p=0,03$), более высокий уровень ГГТ крови ($51,04 \pm 4,04$ и $26,97 \pm 17,29$, $p<0,01$) и ЩФ ($184,8 \pm 50,97$ и $130,86 \pm 51,8$, $p<0,01$).

3. Тяжелая или ранняя ПЭ не является облигатным условием для развития ДЦЭ (ОР=1,07 (95% ДИ 0,94-1,23) и ОР=1,07 (95% ДИ 0,95-1,20) соответственно). ПЭ, осложненная ДЦЭ, ассоциирована с повышением СДО артерии пуповины в сравнении с ее отсутствием ($3,29$ у.е. и выше), интервала от первичной диагностики ПЭ до родоразрешения (10 дней и более). Родоразрешение сопряжено с положительной динамикой в степени выраженности ДЦЭ, обусловленной ПЭ, но не гарантирует полную реконвалесценцию: у пациенток с ДЦЭ III ст. на 3-4-е сутки послеродового периода могут сохраняться признаки ХрНМК, соответствующие ДЦЭ II ст. (22%) и I ст. (56%).

4. Патогенетическими гестационными механизмами, сопряженными с острым или хроническим нарушением мозгового кровообращения, являются метаболические (ИМТ, точка отсечения= 24), гемодинамические (точка отсечения уровня систолического АД=108 мм.рт.ст.), гемостазиологические (точка отсечения уровня в крови РФМК=18 мг/%), почечные (точка отсечения уровня в крови креатинина 50 мк моль/л), и печеночные (точка отсечения уровня в крови ГГТ =45 Ед/л, ЩФ=170) изменения.

5. Высокоинформативными предикторами ассоциированного с беременностью инсульта в сравнении с транзиторной ишемической атакой являются интервал от появления жалоб до обращения к специалисту 1 сутки и более; уровень в крови фибриногена 5,0 г/л и более; систоло-диастолическое отношение скоростей кровотока артерии пуповины в III триместре беременности 3,3 у.е. и более; хронического (дисциркуляторной энцефалопатии вследствие преэклампсии) - интервал от появления жалоб до обращения к специалисту 10 суток и более; систоло-диастолическое отношение скоростей кровотока артерии пуповины в III триместре беременности 3,285 у.е. и более.

6. Маркеры тяжелой ПЭ (систолическое АД ($\chi^2=0,04$; $p=0,84$), диастолическое АД ($\chi^2=0,004$; $p=0,95$), протеинурия более 5 г/л в сутки ($\chi^2=0,01$; $p=0,92$), наличие отёков ($\chi^2=0,01$; $p=0,92$) не обладают предикторной значимостью в развитии ДЦЭ.

7. Установлены нелинейные связи между преэклампсией, осложненной дисциркуляторной энцефалопатии, и ИР артерий глаза и орбиты (правильность обучения автоматизированных нейронных сетей 91,67%) и ИР артерий почек (правильность обучения автоматизированных нейронных сетей 95,65%).

8. На основании особенностей гестации созданы высокоинформативные модели математического прогноза дифференцировки вероятных рисков острого нарушения мозгового кровообращения, ПЭ, осложненной или неосложненной ДЦЭ, в которых предикторами являются прегестационный ИМТ, срок беременности при поступлении в ПЦ для родоразрешения, систолическое АД

(максимальное), уровень в крови до родоразрешения РФМК (минимальный показатель), АЧТВ, ГГТ, ЩФ (Лямбда Уилкса =1,0, $p < 0,05$).

Полученные выводы позволяют сформулировать **практические рекомендации**. При наблюдении беременных на амбулаторном этапе необходимо учитывать следующие аспекты.

– Острые нарушения мозгового кровообращения не исключены при беременности без значительных осложнений. Необходимо информировать беременных и родильниц о немедленном обращении к специалисту (неврологу, акушеру-гинекологу) при появлении жалоб на головные боли, нарушения речи, онемения конечностей и т.д.

– Дисциркуляторная энцефалопатия II стадии может не сопровождаться клинически значимой протеинурией и/или артериальной гипертензией, что требует своевременной ее дифференциальной диагностики, оценки степени преэклампсии, наблюдения совместно с неврологом.

– Рассматривать хронический вирусный гепатита «С» минимальной степени активности как фактор высокого риска острого нарушения мозгового кровообращения при беременности.

– Рассматривать высокоинформативными предикторами ассоциированного с беременностью инсульта в сравнении с транзиторной ишемической атакой (у беременных с ПЭ и без нее) интервал от появления жалоб до обращения к специалисту 1 сутки и более; уровень в крови фибриногена 5,0 г/л и более; систоло-диастолическое отношение скоростей кровотока артерии пуповины в III триместре беременности 3,3 у.е. и более; ХрНМК (дисциркуляторной энцефалопатии вследствие преэклампсии) – интервал от появления жалоб до обращения к специалисту 10 суток и более; систоло-диастолическое отношение скоростей кровотока артерии пуповины в III триместре беременности 3,285 у.е. и более;

– Рутинные методики обследования беременных пациенток не позволяют прогнозировать развитие инсульта и проводить соответствующие

профилактические или лечебные мероприятия. Необходимо систематизировать каждый случай цереброваскулярных нарушений при беременности и в послеродовом периоде, создать соответствующий регистр, позволяющий предотвратить инсульт, способный значительно ухудшить здоровье пациенток, привести к её инвалидизации, смертности.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Shapovalova O.A. Some clinical characteristics of women with early severe preeclampsia/ Novikova V., Penzhoyan G., Selikhova M., Shapovalova O., Pshidatok B. / Abstract book.: The 24th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility (COGI), Amsterdam, The Netherlands. - 2016. – Abstract № 5739. – P. 105-106.

2. Шаповалова О.А. Клинические особенности ранней и поздней преэклампсии / В.А. Новикова, Г.А. Пенжоян, О.А. Шаповалова, Б.З. Пшидаток Б.З. И.Л. Пенжоян, С.А. Надеина, З.С. Юсупова// Материалы IX регионального научно-образовательного форума «мать и дитя» - Сочи. -2016 г. С. 52-54.

3. Шаповалова, О.А. Гестационно обусловленные предпосылки для материнского нарушения мозгового кровообращения / О.А. Шаповалова, В.А. Новикова, А.С. Оленев // Практическая медицина. - 2018. - Том 16. - № 6. - С. 45-51. DOI: 10.32000/2072-1757-2018-16-6-77-84.

4. Шаповалова О.А. Прогнозирование клинического течения реконвалесценции у женщин с ранней и поздней преэклампсией / В.А. Новикова, О.А. Шаповалова, З.С. Юсупова, Б.З. Пшидаток, А.А. Авакимян, И.Л. Пенжоян // Современные проблемы науки и образования.- 2018. - № 3; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27541> (дата обращения: 24.05.2018).

5. Шаповалова О.А. Необходимость реабилитации женщин, перенесших тяжелую преэклампсию. / В.А. Новикова, О.А. Шаповалова, З.С. Юсупова, Е.С. Захарова, Ю.Е. Сафонова // Современные проблемы науки и

образования.- 2018. - № 2; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27475> (дата обращения: 24.05.2018).

6. Шаповалова О.А. Обоснование контроля реконвалесценции и персонифицирования реабилитации женщин перенесших тяжелую преэклампсию. / В.А. Новикова, З.С. Юсупова, О.А. Шаповалова, В.А. Хорольский // Кубанский научный медицинский вестник. – 2018. – Том 25. - №3 – с.73-81.