

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования «Кубанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Шаповалова Ольга Александровна

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

14.01.01 — акушерство и гинекология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Новикова Владислава Александровна

Краснодар — 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ	2
ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ГЕСТАЦИОННО-ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ПРЕДПОСЫЛКИ ДЛЯ НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ. МИРОВЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В РЕШЕНИИ ДАННОГО ВОПРОСА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	11
1.1. Современные риски осложнения беременности острым нарушением мозгового кровообращения. Мировые тенденции в его профилактике, диагностике, ведении беременности и родоразрешении	11
1.2. Преэклампсия и долгосрочные послеродовые риски	цереброваскулярные 19
1.3. Влияние беременности на риски развития хронических нарушений мозгового кровообращения	22
ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ И МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОК. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	30
2.1 Дизайн исследования	35
2.2.Общая характеристика пациенток групп исследования	37
2.3 Методы исследования пациенток с острыми нарушениями мозгового кровообращения	44
2.4 Методы исследования пациенток с преэклампсией, осложненной хроническим нарушением мозгового кровообращения (дисциркуляторной энцефалопатией) ...	46
2.5 Статистические и математические методы анализа данных	51
ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ ГЕСТАЦИИ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ОСТРЫМ НАРУШЕНИЕМ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ (ОСНОВНАЯ ГРУППА).	52
3.1. Клинико-anamнестические особенности пациенток групп исследования с ОНМК	52
3.2. Особенности течения настоящей беременности.....	65

ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ГЕСТАЦИИ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ, ОСЛОЖНЕННОЙ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭЦЕФАЛОПАТИЕЙ (ГРУППА СРАВНЕНИЯ)	82
ГЛАВА 5. НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ АЛГОРИТМА ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ОСОБЕННОСТЕЙ ГЕСТАЦИИ, АССОЦИИРОВАННЫХ С НАРУШЕНИЕМ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ	127
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	139
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	144
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	146

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Сохранение здоровья матери и ребенка остается чрезвычайно актуальным [39, 40, 137], во всем мире признано приоритетной стратегией государственного уровня (Национальная стратегия действий в интересах женщин на 2017-2022 годы) [29]. Под эгидой Организации Объединенных наций внедряются меры по улучшению охраны материнства («Декларации тысячелетия», Millennium Development Goals) и «Целях устойчивого развития» (Sustainable Development Goals). Масштабное общемировое «Исследование глобального бремени болезней» (Global Burden of Disease Study) (2015, 2016) [101,104] показало, что материнская заболеваемость угрожаемая 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 [94,140]. 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-синдромом, определены как критические состояния в акушерстве (near miss), подлежащие строгому мониторингованию и аудиту акушерами-гинекологами (ВОЗ, 2016) [94]. Согласно Приказу 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, наравне с гестационным сахарным диабетом, гипертензивными расстройствами при беременности и др. [95]. Проблема осложнения инсультом беременности и послеродового периода (30 случаев на 100 000 беременностей) не решена глобально [88, 149]. В мире принят особый термин «инсульт, ассоциированный с беременностью» (pregnancy-associated stroke (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 [7, 23, 120]. Эклампсия и ПЭ, отнесены к наиболее значимым факторам риска для ишемического и геморрагического инсультов, обуславливающие от 24% до 48% всех ассоциированных с беременностью инсультов [95, 129, 132, 143]. У жительниц мегаполиса экстрагенитальные заболевания (ЭГЗ) составляют 65,39% причин материнской смертности (МС) и 68,75% причин состояний едва не умерших (near miss); 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. [32].

Степень разработанности темы. В 2016 году Московским областным научно-исследовательским институтом (МОНИИАГ) издано пособие для врачей «Ведение беременности и родоразрешение пациенток с цереброваскулярными заболеваниями» [20]. В современной базе научных данных отражены отдельные исследования, посвященные острому нарушению мозгового кровообращения (ОНМК) во время беременности, родов и в послеродовом периоде [2, 7, 55, 128, 139, 151, 161], оценке эффективности антикоагулянтной терапии у беременных с ОНМК [3,

37, 44], персонализированному подходу к антигипертензивной терапии у беременных [1,10, 15, 16, 38,45, 86, 92], инсульту, ассоциированному с беременностью [87, 114, 120,121, 136, 159].

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-анамнестические 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 с ассоциированным с беременностью острым или хроническим нарушением мозгового кровообращения.
4. Определить высокоинформативные предикторы осложнений гестации, обусловленных ассоциированным с беременностью острым (инсультом, транзиторной ишемической атакой) или хроническим (дисциркуляторной энцефалопатией вследствие преэклампсии) нарушением мозгового кровообращения.

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 ассоциированными с беременностью нарушениями мозгового кровообращения, направленный на улучшение исхода беременности и родов.

Новизна результатов исследования

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, почечных сосудов, сосудов сетчатки). Установлено, что ПЭ без значимого нарушения гемодинамики может осложниться ДЦЭ вплоть до стадии 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, 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 артерий матки, почек, глаза и орбиты), системы гемостаза. Получены сведения о возможностях дифференциального прогнозирования гестационных изменений (гемодинамических –повышение ИР сосудов глаза, орбиты, почек, матки;

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 при отсутствии значимой артериальной гипертензии и/или протеинурии диагностировать 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).

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 работы. Использованы современные, информативные и адекватные задачам методы исследования. Объем клинического материала соответствует мощности выборки более 80%. Статистическую обработку и анализ полученных данных проводили при помощи компьютерных программ Statistica v12.0, Microsoft Excel 2013.

Материалы и основные положения диссертации доложены и обсуждены на: XVIII всемирном конгрессе по контраверсиям в акушерстве, гинекологии и бесплодии (Вена, Австрия, 25 октября 2013 г.); краевом Совет по родовспоможению «Церебральные сосудистые осложнения при беременности, в родах, в послеродовом периоде» (Краснодар, 27 февраля, 2013 г.), краевой научно – практической конференции «Современные перспективы клинического акушерства» (Краснодар, 22 мая 2015 г.), XVI Всероссийском научном форуме «Мать и дитя» (Москва, 22 – 25 сентября 2015г.), первом Пленуме 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.), межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы сохранения репродуктивного здоровья женского населения» (Краснодар, 12–13 октября 2016 г.), XXIV всемирном конгрессе по контраверсиям в акушерстве, гинекологии и бесплодии (Амстердам, Нидерланды ноябрь, 2016 г.), краевом Совет по родовспоможению «Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в акушерстве и гинекологии. Выполнение клинических протоколов. Анализ клини-

ческих случаев (Краснодар, февраль 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.).

Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры акушерства и гинекологии и перинатологии факультета последипломной подготовки и переподготовки специалистов Кубанского государственного медицинского университета 07 мая 2018 г. Результаты исследования отражены в актах внедрения и доложены на конференциях краевого, федерального и международного уровней.

Участие автора в сборе и обработке материала —более 90%, формулировке выводов и анализе результатов работы —90%.

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 167 странице машинописного текста, иллюстрирована 40 таблицами и 53 рисунками. Представлены ссылки на 161 источника литературы, из них 74 отечественных и 87 зарубежных.

ГЛАВА 1. ГЕСТАЦИОННО-ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ПРЕДПОСЫЛКИ ДЛЯ НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ. МИРОВЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В РЕШЕНИИ ДАННОГО ВОПРОСА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Современные риски осложнения беременности острым нарушением мозгового кровообращения. Мировые тенденции в его профилактике, диагностике, ведении беременности и родоразрешении

Беременность и послеродовой период осложняются инсультом относительно редко (30 случаев на 100 000 беременностей) [88, 118, 147, 149], внимание к нему не ослабевает до настоящих дней, требует многопрофильных профилактических, диагностического, лечебных и реабилитационных подходов в условиях многопрофильного стационара, включающего не только ресурсы современной неврологической, нейрохирургической, анестезиолого-реаниматологической, офтальмологической и службы, но и акушерское и неонатологическое подразделение, наблюдение физиолога-реабилитолога [7, 23, 35, 98, 106 115, 126, 152, 160].

В 2017 году Valeria Caso et al. [89] в авторитетном журнале «Stroke» («Инсульт») опубликовали консенсус «Беременность, гормональные методы лечения бесплодия, контрацепция и менопауза у пациенток, перенесших ишемический инсульт», в котором подчеркивали, что в «Рекомендациях Американской ассоциации сердца/Американской ассоциации по изучению инсульта» (American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA) от 2014 года отсутствуют сведения об особенностях последующих беременностях, методе родоразрешения, индукции родов и вторичной профилактики инсульта во время последующей беременности и лактации у пациенток, перенесших инсульт. Более того, отметим, в рекомендациях AHA/ASA «Руководство по раннему лечению пациентов с острым ишемическим инсультом» от 2018 года подобных сведений так же нет, и беременность только упоминается как критерий исключения при описании множества клинических исследований, посвященным терапии инсульта.

Valeria Caso et al. (2017) [89] из 20 4539 публикаций рецензируемых журналов отобрали 64, полностью удовлетворяющие необходимым критериям, на основании которых для пациенток, перенесших инсульт, сформулированы основные рекомендации по ведению последующей беременности и вторичной профилактике, методам родоразрешения, индукции родов, грудному вскармливанию при антиагрегантной и антикоагулянтной терапии, индукции овуляции, гормональной контрацепции, заместительной гормональной терапии и альтернативным стратегиям.

Stacie L. Demel et al. (2018) [95] называют связанные с женским полом «уникальными» факторы риска инсульта, к которым наравне различием в половых гормонах, ранним (<10 лет) менархе, ранней менопаузой или билатеральной оофорэктимией (<45 лет), приемом оральных экзогенных эстрогенов в постменопаузе, оральных контрацептивов относят беременность, послеродовой период, гестационный сахарный диабет, гипертензивные расстройства при беременности.

Гипертензивные расстройства являются высоковероятными факторами риска нарушения мозгового кровообращения [64, 92, 93, 119, 127]. Ассоциированный с беременностью риск инсульта послужил обоснованием для изменения дефиниции гипертензивных расстройства при беременности в «Канадском руководстве по гипертензии» [88]. Критерием тяжелой гипертензии во время беременности обозначено не 170/110 мм рт. ст., как ранее, а 160/110 мм рт. ст. подобные изменения обоснованы сведениями о том, что уровень артериального давления $\geq 160/110$ мм рт. ст. связан с повышенным риском развития инсульта у пациенток во время беременности и поэтому считается диагностическим порогом тяжелой гипертензии во время беременности [88, 118, 119]. Согласно популяционного американского исследования установлено, что частота госпитализаций беременных с гипертензивными расстройствами вследствие инсульта в 5,2 выше по сравнению с беременными с нормальным артериальным давлением [111,112]. Важно отметить, что артериальное давление $\geq 160/110$ мм рт. ст. в сочетании гипертензивными расстройствами при беременности считаются факторами риска развития как ишемического, так и геморрагического инсульта во время беременности [88, 112, 149].

Возникшая во время беременности или в послеродовом период значительная артериальная гипертензия, равная или превышающая 160/110 мм.рт.ст, продолжающаяся более 15 минут, сопряжена с риском инсульта у матерей, требует назначения быстродействующими антигипертензивными препаратами [144].

В 2013 году Ласков В.Б. [23] опубликовал основательный, всеобъемлющий, методологический литературный обзор о факторах, повышающих при беременности риска развития инсульта, этиопатогенезе его различных типов (ишемического, геморрагического), возможностях дифференциальной диагностики и базисной терапии, убедительно продемонстрировал физиологические изменения при беременности (кардиоваскулярные, гемостазиологические, гормональные и др.), предрасполагающие к развитию инсульта. Так, например, при беременности артериальная гипертензия, аневризма, мальформация и аномалия строения сосудов при дисплазии соединительной ткани, артериальную гипотензию, коллапс повышают риск ОНМК. К прямым акушерским факторам риска ОНМК отнесены не только эклампсия, эмболия амниотической жидкостью, кесарево сечение, многоплодие, но и экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО). Многоплодие при ЭКО повышают риски ОНМК. Введение лекарственных средств (высоких доз женских половых гормонов, L-аспаргиназы, иммуноглобулина, интерферона, гормональных контрацептивов). Если частота инсульта для пациенток репродуктивного возраста вне беременности составляет 4 на 100 тыс., то во время беременности - 8 на 100 тыс. Гомозиготная лейденская мутация увеличивает риск инсульта в 30–40 раз.

Demel S.L. et al (2018) [95], систематизировав современные литературные данные о проблеме беременности, паритета и инсульта, указывают на увеличение риска инсульта в период от 2 дней до родов, 1 день после родов, сохраняющийся до 6 недель после родов с повышенным риском ишемического инсульта и внутри-мозговое кровоизлияния. Так, по результатам популяционного английского исследования пациенток в возрасте 15-49 лет [80] выяснилось, что частота инсульта у небеременных пациенток – 25 на 100 000 в год. Частота инсульта возрастает в 9 раз в перипартальный период - 161,1 на 100 000 в год, в 3 раза выше в начале послеродового периода - 47,1 на 100 000 в год.

Риск цереброваскулярных заболеваний может возрасть после преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты [77]. После родов до 12 недель сохраняется риск любого тромботического события, включая ишемический инсульт, [110]. Эклампсия и ПЭ признаны наиболее значимыми факторами риска как для ишемического, так и для геморрагического инсульта, обуславливающие от 24% до 48% всех ассоциированных с беременностью инсультов [19, 20, 95,125].

Гипертензивные расстройства при беременности, гестационный сахарный диабет и ПЭ сопряжены с долгосрочным риском инсульта [87, 112].

Гестационные риски ОНМК послужили поводом создания в 2015 году клинических рекомендациях «Геморрагический инсульт у беременных», согласно которым, частота геморрагических инсультов составляет 0,04% от общего числа родов, у беременных - 2-5 случаев на 100000, летальность может достигать 30-40%, обуславливать долю 5 – 12% от материнской смертности [6].

В 2015 году решением Президиума Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов утверждены клинические рекомендации «Тромбоз венозных синусов мозга (синус-тромбоз) у беременных, рожениц и родильниц» [59].

Краснопольский В.И. и соавт. в 2016 году представили результаты собственных исследований [19] касательно геморрагического инсульта, включающего 41 беременную пациентку (возрастной диапазон 20-40 лет), у 7 из которых инсульт произошел во время настоящей беременности. Родоразрешение путем операции кесарева сечения было произведено только 53,7% беременных, у 46,3% - роды произошли через естественные родовые пути, из них - в 4,9% применялись акушерские щипцы, в 14,6% — вакуум-экстракция плода. Материнская и перинатальная смертность отсутствовали. Краснопольский В.И. и соавт. убедительно доказывают, что своевременная полноценная диагностика и лечение геморрагического инсульта позволяют не только пролонгировать беременность, но и увеличить частоту безопасного родоразрешения через естественные родовые пути, с предпочтительным программированием родов, их обезболивания (перидуральная анестезия), с ограничением/выключением потуг (применение вакуум-экстракция плода или наложение акушерских щипцов). По данным Seeho S.K.M et al. (2018) [142], исследовавший

исход родов первородящих пациенток с инсультом в анамнезе в Австралии ($n=124/487767$), доля планового (до начала родов) родоразрешения путем кесарева сечения составила 31% против 11% у пациенток без инсульта в анамнезе ($p<0,0001$), с началом родов - 20% ($p>0,05$).

По данным Арустамян Р.Р. и соавт (2016) [2], представившие анализ 92 случаев ОНМК во время беременности, родов и послеродового периода показал, 38% случаев ОНМК были обусловлены имеющейся различной цереброваскулярной патологией, 18,5% - преэклампсией или эклампсией, в 84,8% ОНМК развивались во II-III триместрах беременности. Геморрагический инсульт ($n = 31$) характеризовался максимально тяжелым течением и наименее благоприятными исходами: 5 материнских смертностей, 1 антенатальная и 1 неонатальная гибель плодов. При геморрагическом инсульте при беременности в 90% причиной являлась внутримозговая васкулярная патологии (артериовенозная мальформация, артериальная аневризма, кавернома сосудов головного мозга).

Согласно исследованиям Chun-An Cheng et (2017) [90] беременность сопряжена с увеличением риска инсульта в течение 1 года после родов, но с его уменьшением в долгосрочной перспективе. Так, при исследовании, включающем 53 536 беременных, 19,6% инсультов произошло во время беременности, 19,6% в течение 6 недель после родов, 5,9% между 6 и 12 неделями после родов, 27,5% между 12 и 24 неделями после родов, 21,6% между 24 и 52 неделями после родов и 5,9% спустя 52 недели после родов. Частота инсульта составила во время беременности 18,7 на 100 000, в течение 6 недель после родов 18,7 на 100,000, в течение 1 года после родов 71 на 100 000. Относительный риск (скорректированное отношение рисков (ОР), adjusted hazard ratio) инсульта после родов составил 1,366 (95% ДИ: 1.111-18.568) в течение 6 недель после родов, 1.11 (95% ДИ: 1.002-2,765) между 24 и 52 неделями после родов, 1,208 (95% ДИ: 1,001-5,129) в течение 1 года после родов. Так же факторами риска инсульта явились сахарный диабет (ОР: 1,22 [95% ДИ: 1,012-5,746]), артериальная гипертензия (ОР: 5,733 [95% ДИ: 1,992-9.449]), коагулопатия (ОР: 3,667 [95% ДИ: 1,435-9,494]), цереброваскулярная мальформация

(ОР: 3.121 [95% ДИ: 1,015-5,198]), мигрень (ОР: 5,012 [95% ДИ: 2,045-7,776]) и ожирение (ОР: 2,865 [95% ДИ: 1,001-3,454]). При третьих и четвертых родах риск инсульта увеличивался по сравнению с первородящими пациентками - 13,3% и 2,5% соответственно. При длительном наблюдении риск инсульта был значительно ниже, при этом скорректированное ОР составляло 0,362 (95% ДИ: 0,269-0,489).

По данным Г.К. Тайтубаевой и соавт. (2017) [55], которые провели анализ исхода 31 беременностей пациенток, пере, возраст которых составил $29,5 \pm 5,1$ лет. Частота ишемического инсульта (77,4%) превышала частоту геморрагического инсульта (22,6%), в 93,5% случаях инсульт произошел в течение настоящей беременности, в 79,3% — в III триместре. 32,3% пациенток были первородящими. Достоверными факторами риска ($p < 0,05$) инсульта при беременности явились прием контрацептивов и курение. Отличия в липидных, гемостазиологических показателях были сопоставимы.

В рамках настоящего исследования представлял интерес риск инсульта у лиц репродуктивного возраста. Так, Mayte E. van Alebeek et al. в 2017 году [155] опубликовали результаты проспективного когортного исследования FUTURE (Follow-Up of Transient ischemic attack and stroke patients and Unelucidated Risk factor Evaluation - Наблюдение после транзиторной ишемической атаки и инсульта и оценка необратимого фактора риска) по анализу факторов риска и механизмов инсульта у молодых людей. Возраст пациентов в 21,1%, независимо от пола, был менее 35 лет. «Беременность» наравне с артериальной, кардиальной патологией, хроническими системными нарушениями, протромботическими состояниями, хроническими и острыми заболеваниями головы и шеи была включена как самостоятельный фактор риска инсульта у молодых пациенток, сохраняющийся, согласно критериям данного исследования, до 6 недель после родов. Доля беременности, как фактора риска транзиторных ишемических атак, составила 9,6%, ишемического инсульта – 3,9%. Транзиторные ишемические атаки развивались только при беременности, ишемический инсульт – при беременности и после родов. Mayte E. van Alebeek et al. помимо известных факторов риска инсульта, ассоциированного с бе-

ременностью (ПЭ, гестационная артериальная гипертензия, гестационный сахарный диабет, HELLP-синдром, физиологическое повышение гиперкоагулянтных свойств крови в III триместре беременности как защитным механизмом предотвращения кровотечения), отмечает значимость таких вероятных осложнений беременности, как травматическая диссекция, эмболия околоплодными водами и послеродовая ангиопатия [156].

Lu Ban et al. [80] опубликовали в 2017 году результаты открытого когортного исследования в Англии, включающего 2 046 048 пациенток в возрасте от 15 до 49 лет за период с 1 апреля 1997 года по 31 марта 2014 года. Оценивался риск первого инсульта при беременности, перипартальном периоде (2 дня до 1 день после родов), раннем (первые 6 недель) и позднем (вторых 6 недель) послеродовом периоде. Первый инсульт произошел у 2511 пациенток. Частота случаев инсульта составила: вне беременности 25,0 на 100 000 человек в год (95% ДИ 24,0-26,0); антенатально - 10,7 на 100 000 беременных в год (95% ДИ 7,6-15,1), перипартально - 161,1 на 100 000 в год, (95% ДИ 80,6-322,1); в раннем послеродовом периоде 47,1 на 100 000 в год (95% CI 31,3-70,9). Возраст пациенток с инсультом, ассоциированным с беременностью, в большинстве случаев соответствовал диапазону 25-34 лет (n=15), но отмечался и в возрасте 15-24 лет (n=7), и в возрасте 35-49 лет (n=9). Риски ишемического и геморрагического инсульта повышались перипартально, в раннем послеродовом периоде. Отметим, что согласно данному исследованию, инсульт, произошедший через 12 недель после родов не относился к ассоциированному с беременностью, что принципиально отличается от других классификаций, в которых к инсульту, ассоциированному с беременностью, относят инсульты, произошедшие в течение 1 года после завершения беременности. Lu Ban et al. особо отмечают, что, несмотря на низкий абсолютный риск первого инсульта у пациенток репродуктивного возраста, специалисты в области здравоохранения должны осознавать значительное увеличение относительного риска первого инсульта в перипартальном и раннем послеродовом периодах.

Mehmet Akif Topcuoglu et al. (2018) [153] беременность и послеродовый период наравне с иммобилизацией, наследственной тромбофилией, приемом оральных контрацептивов, синдромом Мэйя-Тернера относят к факторам риска кардиоэмболического инсульта.

В 2016 году было МОНИИАГ под руководством акад. РАН, д.м.н., проф. В.И. Краснопольского издано пособие для врачей «Ведение беременности и родоразрешение пациенток с цереброваскулярными заболеваниями» [20]. Данное пособие отразило современную терминологию, классификацию, подходы к диагностике, лечению, родоразрешению и ведению послеродового периода у женщин с цереброваскулярными заболеваниями.

Проблематике гестационно обусловленных нарушений мозгового кровообращения уделяется внимание специалистами различного профиля [1, 56, 58, 63, 64, 69, 81, 102, 107]. В 2017 году Европейская организация по изучению инсульта (European Stroke Organization, ESO) представляла рекомендации по диагностике и лечению церебрального венозного тромбоза, одобренные Европейской академией неврологии [97]. В данном руководстве указывается, что гормональные факторы (прием комбинированных оральных контрацептивов, содержащих эстрогены, и беременность) в большей степени сопряжены с риском церебрального венозного тромбоза, чем тромбоза глубоких вен нижней конечности. Так же отмечено, что для беременных и родильниц, перенесших церебральный венозный тромбоз, предпочтительна антикоагулянтная терапия (низкомолекулярные гепарины), которые не представляют серьезные риски для матери и плода. Предполагается, что для пациенток, перенесших церебральный венозный тромбоз, наступление в последствие беременности безопасно, однако рекомендовано на протяжении всей беременности и послеродового периода профилактического применения низкомолекулярных гепаринов.

В 2018 году Комитетом экспертов Российского кардиологического общества (РКО) были представлены Национальные рекомендации «Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности» [53], в которых акцентируется внимание на том, что артериальная гипертензия при беременности

сопряжена с долгосрочными рисками развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Перенесенная увеличивает в 3-4 раза риск последующего развития артериальной гипертензии, в 2 раза - ишемической болезни сердца, увеличивает риск инсульта. Максимальный риск относят для ранней ПЭ, мертворождения или внутриутробной задержки роста плода. Инсульт, наравне с сильной головной болью, гиперрефлексией, парестезиями, фотопсией, слепотой, изменением психического статуса и эклампсией, относят к проявлениям полиорганной недостаточности/дисфункции со стороны ЦНС при ПЭ [53].

1.2. Преэклампсия и долгосрочные послеродовые цереброваскулярные риски

Чрезвычайно важно отметить, что ПЭ известна как фактор риска не только ургентных (немедленных) (эклампсия, HELLP-синдром, острая жировая дистрофия печени, инсульт и др.), но и долгосрочных осложнений [26, 36, 41, 46, 54, 78, 79, 83, 96, 100]. В мире принято разделять преэклампсию не только по тяжести, но и по времени ее дебюта ее клинической манифестации [31, 52, 122, 145]. Определены основные различия между ранней и поздней ПЭ (Таблица 1.1) [122].

Таблица 1.1 – Основные различия между ранней и поздней преэклампсией.

Ранняя ПЭ	Поздняя ПЭ
Раннее начало преэклампсии (≤ 34 недели беременности)	Позднее начало преэклампсии (≥ 34 недели беременности)
Фетальная патология, обусловленная дисфункцией плаценты	Патологические состояния матери, обусловленные ее конституциональными факторами
Сниженный объема плаценты	Нормальный объем плаценты
Синдром задержки роста плода	Нормальный рост плода

Показатели доплерометрии артерии пуповины вне нормального диапазона	Показатели доплерометрии артерии пуповины в норме
Неблагоприятные исходы для матери и новорожденного	Благоприятные исходы для матери и новорожденного
Низкий вес при рождении	Обычный вес при рождении

Учитывая риски, обусловленные тяжестью ПЭ, продолжается поиск ее прогнозирования и ранней диагностики [4, 18, 27, 28, 42, 51, 57, 62, 65, 71, 73, 74]. При оценке тяжести преэклампсии во всех клинических рекомендациях, к отечественных, так и зарубежных, обязательна оценка наличия или отсутствия так называемых «церебральных» симптомов, которые кардинально меняют подходы к вопросам пролонгирования беременности, сроков и методов родоразрешения [9, 20, 21, 72, 92, 93, 131].

Rangga W. I. B. et al. (2016) [138] провели проспективное когортное исследование, включающее беременных пациенток с тяжелой ПЭ (n=30), которым до родоразрешения, через 48-72 часа и 40-60 дней после родоразрешения выполняли доплерометрию сердца, сравнение соотношения ранних диастолических скоростей. Установлена достоверная разница между показателями данного соотношения до родоразрешения и через 40 дней после него ($11,87 \pm 3,184$ против $9,43 \pm 2,529$, $p = 0,001$, CI = 1,123 -3,751), через 48 часов и 40 дней послеродового периода ($12,12 \pm 2,754$ против $9,43 \pm 2,529$, $p < 0,001$, CI = 1.615-3.771). Достоверных различий между показателями до родоразрешения и через 48 часов после него не было ($11,87 \pm 3,184$ против $12,12 \pm 2,754$, $p = 0,633$, CI = -1,355-0,832). Rangga W. I. B. et al. пришли к выводу, что перенесенная тяжелая ПЭ сопряжена с риском диастолической дисфункции сердца, сохраняющаяся до 40 после родоразрешения.

В 2012 году Tranquilli A.L. et al. [154] опубликовали литературный обзор, подтверждающий значимость понимания рисков преэклампсии не только акушерами-гинекологами, но и специалистами другого профиля. Представлены краткие

результаты исследований, проведенных в мире, подтверждающих, что для пациенток с ПЭ в анамнезе характерен более высокий риск преждевременной смерти, фатального исхода ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, сердечно-сосудистой патологии в целом, венозной тромбоэмболии, инсульта, почечной недостаточности, сахарного диабета второго типа, гипотиреоза.

Согласно общенационального когортного исследования Ida Behrens et. al. (2016) [82] проведено сравнение заболеваемости кардиомиопатией у пациенток, перенесших артериальную гипертензию при беременности, и без нее. Когорта включала 1 075 763 пациенток с не менее 1 беременностью в анамнезе, закончившейся живорождением или мертворождением в Дании в период 1978-2012 годы. За период наблюдения (до 31 декабря 2012 года) у 1577 пациенток (2,6% при многоплодных беременностях) развивалась кардиомиопатия. Средний возраст при диагнозе кардиомиопатии составил 48,5 лет. По сравнению с пациентками с нормотензией при беременности (7,7 на 100 000 пациенток в год [95% ДИ, 7,3-8,2]), гипертензивные расстройства при беременности были сопряжены с увеличением частоты выявления кардиомиопатии: при тяжелой ПЭ число случаев кардиомиопатии составило 15,6 на 100 000 пациенток в год [95% ДИ, 10,7-22,7], для умеренной ПЭ - 14,6 на 100 000 пациенток в год [95% ДИ, 12,0-17,8], для гестационной артериальной гипертензии - 17,3 на 100 000 пациенток в год [95% ДИ, 12,7-23,6], для нормотензии при беременности - 7,73 на 100 000 пациенток в год [95% ДИ, 7,34 -8,15]. Соотношение рисков для развития дилатационной кардиомиопатии через 5 месяцев после первых родов у пациенток, беременность которых осложнилась гипертензивными расстройствами, составило для тяжелой преэклампсии 3,17 [95% ДИ, 1,29-7,80], для умеренной - 2,56 [95% ДИ, 1,41-4,66], для гестационной артериальной гипертензии - 2,58 [95% ДИ, 0,95-6,99]. Ida Behrens et. al. пришли к выводу, что для пациенток с гипертензивными расстройствами при беременности установлен статистически значимый повышенный риск кардиомиопатии в течение более чем через 5 месяцев после родоразрешения.

Таким образом, беременность сопряжена со значительным увеличением риска тяжелых, угрожающих здоровью и жизни пациенток кардиоваскулярных

осложнений, ассоциированных с артериальной гипертензией, инсульта в частности.

1.3. Влияние беременности на риски развития хронических нарушений мозгового кровообращения

В открытых литературных источниках отсутствуют многоцентровые исследования, характеризующие влияние беременности на риски развития хронических нарушений мозгового кровообращения (ХрНМК).

Учитывая патогномоничность синдрома неврологического дефицита при беременности, способного манифестировать в эклампсию или инсульт [12, 92, 105, 109, 113, 121, 124], очевидна необходимость его своевременной диагностики и выбора дальнейшей тактики ведения беременности, определения времени и метода родоразрешения. Но с этим вопросом до настоящего времени сохраняется много не регламентированных конкретно клинических рекомендаций, протоколов лечения.

В литературе касательно неврологического дефицита, обусловленного ПЭ в том числе, существует множество терминов: гипертоническая энцефалопатия, ДЦЭ, экламптическая энцефалопатия, задняя обратимая лейкоэнцефалопатия [2, 20, 75, 76, 108, 134, 135, 140, 148, 157, 161]. Подобное разнообразие представляет реальные трудности не только в единых подходах к диагностике данных неврологических нарушений, интерпретации результатов, определяющую тактику ведения беременности при преэклампсии, но и учет в локальных и глобальных базах клинических и статистических данных.

Особое внимание нерешенным проблемам преэклампсии в России уделяет член-корр. РАН, проф. И.С. Сидорова, акцентируя внимание на рисках цереброваскулярных нарушений, затрагивающие корковые и внекорковые ткани головного мозга, в том числе, на риски возникновения задней обратимой энцефалопатии [48, 49, 50].

В пособии для врачей «Ведение беременности и родоразрешение пациенток с цереброваскулярными заболеваниями» (2016) [20], указываемом ранее, даны

определения цереброваскулярным заболеваниям, относящиеся к ОНМК – преходящим и транзиторным ишемическим атакам, ишемическому и геморрагическому инсультам, подробно изложены дифференцированные диагностические и лечебные подходы. Сведений о хроническом неврологическом дефиците, обусловленном ПЭ, нет. Проявлением синдром энцефалопатии при эклампсии является судорожный припадок, корковая слепота и нарушение сознания различной степени выраженности. И это очень важно с учетом того, что ОНМК определены как цереброваскулярные заболевания, обусловленные патологией церебральных сосудов, нарушающей кровообращение головного мозга в кровоснабжаемых ими бассейнах. Отмечается, что острыми считаются ОНМК, характеризующиеся внезапным развитием очаговой неврологической симптоматики, продолжающиеся не более суток (несколько минут, часов), и заканчивающихся полным восстановлением нарушенных функций.

Проблеме ХрНМК уделяется большое внимание специалистами различного профиля [5, 13, 34, 66, 70, 111, 150].

Значимость своевременной диагностики кардио-васкулярных нарушений у беременных объясняется в первую очередь тем, что для преэклампсии характерны симптомы как центральной нервной системы (головная боль, нарушения зрения), так и васкулярной (артериальная гипертензия) [10, 14, 17, 22, 30, 47, 67, 68, 77, 86, 103, 117, 133]

Проблема нарушений мозгового кровообращения, ассоциированных с беременностью заключается в том, что неясность патогенеза, бесконечное разнообразие сочетания клинических симптомов, риск молниеносного манифестирования вплоть до критического состояния пациенток затрудняют анализ систематизацию имеющегося мирового научного и клинического опыта.

В 2017 году Marilyn J. Cipolla et José Biller [91] опубликовали в журнале «Неврология» (Neurology) статью о стойку травме головного мозга вследствие перенесенной преэклампсии. Особое внимание уделялось ранней преэклампсии (дебют ≤ 34 недели), которая может быть результатом не только нарушенной функции

плаценты, но и клинической манифестацией ранее не выявленной васкулярной патологии.

Так, более 10 лет назад Esther Vol्लाard et al. (2007) [158] предложили термин «дельта-эклампсия» - гипертензивная энцефалопатия у пациенток с нормотензией. При анализе 72,004 родов эклампсия выявлена у 87 (1 случай на 828 родов). 28 пациенток были первородящими. Средний возраст пациенток составил $20,4 \pm 2,8$ лет, возраст гестации – $39,2 \pm 2,5$ недель. Принципиально важно то, что у 32 пациенток с развившимся судорожным синдромом (у 6 пациенток с рецидивом) артериальное давление никогда не достигало уровня 140/90 мм.рт.ст. У 75 % пациенток судороги развились при беременности, у 25 % - после родоразрешения. При МРТ и КТ была диагностирована синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии, характеризующийся гипертонической энцефалопатией и отеком головного мозга. Esther Vol्लाard et al. обращали внимание на подъем уровня артериального давления амплитудой (дельта) 20 мм.рт.ст., сопровождающегося в ближайшее время судорожным синдромом.

В 2016 году Omar C. Logue et al. [116] систематизировали и опубликовали литературные сведения, посвященные сердечно-сосудистым изменениям во время беременности и неврологическим исходам при перенесенной преэклампсии. Так, основной причиной неврологических нарушений, обусловленных ПЭ, является отсутствие автономной регуляции адаптации сердечно-сосудистой системы к беременности; гиперактивация симпатической нервной системы; снижение чувствительности барорецепторного рефлекса (БРС) по сравнению с физиологически протекающей беременностью. Поражения белого вещества головного мозга пациенток являются распространенным неврологическим исходом измененной (нарушенной) гемодинамики вследствие преэклампсии. Диагностическая визуализация доказывает, что эти изменения белого вещества головного мозга могут сохраняться в течение многих лет после осложненной ПЭ беременности. Согласно сведениям Logue O.C. et al., структура распределения данных изменений белого вещества головного мозга, связанных с ПЭ, отличается от синдрома задней обратимой энцефалопатии.

Таким образом, крайне сложно составить точное представление о степени тяжести нарушений в головном мозге, обусловленных ПЭ.

В 2018 году Nelander M. [123] опубликовала монографию «Преэклампсия и головной мозг», в котором, как и исследователи последних десятилетий, указывает на не исследованность патофизиологии эклампсии, на отсутствие точных знаний о долгосрочных церебральных последствиях преэклампсии. У пациенток с эклампсией и тяжелой преэклампсией кортикальный или подкорковый отек головного мозга преимущественно в париетальных и затылочных долях (по данным МРТ) в сочетании с клиническими проявлениями (тошнота, рвота, головная боль, помутнение зрения, изменение психического состояния, судороги) объединены в термин «синдром задней обратимой энцефалопатии» (СЗОЭ). Подчеркнем, что ранее данный синдром по первому автору – Hinchey et al. – назывался синдромом задней обратимой лейко-энцефалопатии. Nelander M. Подчеркивает, что современные данные доказывают вовлечение в этот процесс не только белого, но и серого вещества головного мозга. До настоящего времени приняты две противоположные гипотезы развития СЗОЭ. Согласно первой – СЗОЭ является следствием несостоятельности мозговая ауторегуляции при внезапном или значительном повышении артериального давления, при котором гиперперфузия приводит к вазогенному отеку головного мозга. Однако Nelander M. Подчеркивает, что у многих пациенток эклампсию развивается при значениях артериального давления ниже предела ауторегуляции, что крайне трудно объяснить согласно этой теории. Для нас крайне важно в рамках настоящего исследования подчеркнуть, что Nelander M, опираясь на современные сведения, отмечает отсутствие ассоциации между артериальным давлением и наличием изменений МРТ головного мозга. Согласно второй гипотезы, гипоперфузия головного мозга, обусловленная вазоконстрикцией, с последующей ишемией и отеком головного мозга, является основной причиной СЗОЭ. Таким образом, в 2018 году Nelander M. подтвердила отсутствие полных представлений о генезе нарушений мозгового кровообращения, ассоциированного с беременностью.

Timo Siermann et. al. [146] в 2017 году опубликовали результаты собственных исследований по изучению влияния преэклампсии на долгосрочные исходы для серого и белого вещества головного мозга пациенток. Было проведено контролируемое исследование (случай-контроль), включающее пациенток, перенесших 5-15 лет назад преэклампсию ($n=34$) или беременность без нее ($n=49$). Средний возраст составил $42,8 \pm 5,1$ лет. Объем коркового серого вещества у пациенток, перенесших преэклампсию, оказался меньшим ($523,2 \pm 30,1$ мл), чем у пациенток, беременность которых не осложнялась ПЭ ($544,4 \pm 64,7$ мл, $p < 0,05$). Несмотря на то, что в обеих группах имелись проявления поражения белого вещества головного мозга, более обширными были изменения у пациенток, ранее перенёсших преэклампсию. Siermann T. et. al., систематизируя полученные результаты, считают, что перенесенная в анамнезе ПЭ сопряжена с риском изменениями белого вещества височной доли и снижением объема коры головного мозга у молодых пациенток, что не соответствует классическому профилю риска сердечно-сосудистых заболеваний для них. Более того, тяжесть изменений пропорциональна времени, прошедшего со времени завершения беременности, что согласуется с мнением о долгосрочном накоплении неблагоприятных осложнений, ассоциированных с перенесенной ранее беременностью.

Рейхани Э.А. и соавт. (2016) [43] подчеркивали, что при хронических формах цереброваскулярных заболеваний максимальную долю (67 %) составляет ДЦЭ. ДЦЭ - цереброваскулярная патология, формирующаяся вследствие множественных очаговых или диффузных поражений головного мозга. Диагноз ДЦЭ правомочен при наличии основной сосудистой патологии и рассеянных очагов неврологической симптоматики совместно с общемозговой симптоматикой (головной болью, шумом в голове, головокружением, ухудшением памяти, снижением работоспособности и интеллекта). Отметим, что согласно приводимым Рейхани Э.А. и соавт. сведениям, известна обратная зависимость между степенью выраженностью субъективных симптомов (жалоб), неврологической симптоматикой и объективными признаками прогрессирования цереброваскулярной недостаточности. К со-

жалению, сведения, представленные Рейхани Э.А. и соавт., соответствуют пациентам не акушерского профиля, но позволяет составить представление о клинике ДЦЭ, возможностях ее диагностики и подходах к лечению.

Фокин В.Ф. и соавт (2018) [61] изучали влияние образования на когнитивные функции пациенток с ДЦЭ I–II стадии. Однако, пациенток были небеременными и средний возраст составил $67,5 \pm 0,7$ лет (50–87 лет). Оказалось, что уровень образования в различные возрастные периоды оказывает влияние на когнитивные функции, реактивность артериальное давления и пульса, асимметрию линейной скорости кровотока, определяемого во внутренней сонной артерии. Аналогичных исследований у беременных пациенток, тем более в зависимости от возраста, от наличия преэклампсии и степени ее тяжести до настоящего времени в широком доступе нет.

Риск осложнения беременности ДЦЭ представляет первостепенное значение для акушера-гинеколога, так как гипертензивные расстройства при беременности, неотложные состояния в акушерстве являются прерогативой акушера-гинеколога совместно со специалистами других профилей (реаниматологов, неврологов, кардиологов и т.д.) [8, 9, 11, 20, 21, 33, 72, 84, 85, 94]. В России для акушеров-гинекологов утверждены, внедрены федеральные клинические рекомендации «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде» (2016) [9]. Таким образом, беременность, приведшая к экстрагенитальным нарушениям, являются предметом изучения акушеров-гинекологов в том числе. Тем более, что гипертензивные нарушения относят к неотложным состояниям, способным даже вне беременности, т.е. вне физиологически прогнозируемой кардио-васкулярной нагрузки, привести к инфаркту мозга, гипертонической энцефалопатии, внутримозговому или субарахноидальному кровоизлиянию и т.д. [84, 117, 130].

Отечественные ученые [24] доказали, что перенесенный в прошлом мозговой инсульт ассоциирован с риском сосудистой деменции в будущем, при которой страдает, как белое вещество головного мозга (участки дистрофии, лейкоареоз, гидроцефалия, атрофия мозга и др.), так и серое. Более того, сосудистая деменция, ДЦЭ характеризуются и ишемией мозга не только обусловленной нарушением кро-

вотока в крупных артериях, но и в капиллярах и артериолах [24], при том что имеются отличия между сосудистой деменцией и дисциркуляторной энцефалопатией [25]. В перспективы настоящего исследования данные результаты крайне интересны. Оказывается, изменения, происходящие у лиц от 65 до 80 лет, перекликаются с неврологическими нарушениями, обусловленными ПЭ.

Проблема изучения гестационных процессов, обуславливающих или ассоциированных с ХрНМК, дисциркуляторной энцефалопатии вследствие преэклампсии в частности, заключается в том до настоящего времени нет единого согласия о дефинициях некоторых неврологических нарушений в целом. Например, в 2013 году Шавловская О.А. [70] опубликовала в журнале «Лечащий врач» литературный обзор, подтверждающий дискуссионность вопросов терминологии, отражающей ХрНМК. Несмотря на то, что в данном обзоре не затрагиваются вопросы беременности и послеродового периода, важным представляется акцент на понимании нейробиологических процессов нейропротекции, патофизиологических механизмах нарушения нейротрофичности и нейропластичности.

При оценке ХрНМК, обусловленных ПЭ, отечественные клиницисты руководствуются термином «дисциркуляторная энцефалопатия». В 2016 году Н.А Трусова и соавт. [60] в журнале «Современная терапия в психиатрии и неврологии» в разделе (что очень важно) «Неврология в терапевтической практике» обосновали дискуссионность использования некоторых неврологических терминов (дисциркуляторная энцефалопатия, хроническая ишемия мозга и др.) в связи с их несоответствием МКБ-Х. Отметим, что акцентируется внимание на необходимость понимания данного вопроса терапевтами.

Аналогичных дискуссий, позволяющим четко согласовать работу акушеров-гинекологов и неврологов при дифференциальной диагностике преэклампсии, ее тяжести, прогнозирования ее исходов в зависимости от выжидательной, активно-выжидательной или активной тактики нет. Н.А Трусова и соавт. согласны, что предлагаемая в проекте МКБ-11 рубрика «цереброваскулярная болезнь без острых церебральных симптомов» является спорной, но соглашаются с компромиссным

термином - «хроническая ишемическая энцефалопатия» или «хроническая сосудистая энцефалопатия» или «хроническая ангиоэнцефалопатия». В рамках настоящего исследования представляется важным то, что проблема ХрНМК является предметом активного изучения специалистами различных профилей во всем мире.

Таким образом, проблема дифференциальной диагностики обусловленных гестацией нарушений мозгового кровообращения, как острого, так и хронического, сохраняет актуальность во всем мире до настоящего времени.

Отсутствует конкретная информация (клинические рекомендации) об особенностях течения беременности, сопряженных или обуславливающих ХрНМК вследствие преэклампсии. Очевидно, что от момента инициации цереброваскулярных нарушений до отека головного мозга может пройти длительное время, определить которое, безусловно, крайне сложно. Необходимы методы, позволяющие выявить на доклиническом или начальном этапе диагностировать преэклампсию с прогрессированием (отрицательной динамикой) ДЦЭ. Если ОНМК, ассоциированные с беременностью, являются изученными факторами риска по неблагоприятному прогнозу материнского здоровья и жизни, то значимость ХрНМК, обусловленного ПЭ, незаслуженно недооценена. К сожалению, исследования, посвященные хронической ишемии головного мозга, потенциалу нейропластичности [13, 66], отнесены либо не к беременным/родильницам, либо к пациенткам не репродуктивного возрастного периода.

Сравнительный анализ факторов риска, как острого, так и ХрНМК при беременности, сопряженные с ними особенности течения беременности, родов и послеродового периода, могут внести вклад в решение данного вопроса, что и послужило поводом, обоснованием для проведения настоящего исследования.

ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ И МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОК. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационное исследование выполняли на базе Перинатального центра (ПЦ), который является подразделением многопрофильной больницы краевого уровня (ГБУЗ ККБ№2). В Таблице 2.1 представлено количество пациенток с осложненными родами и ПЭ, родоразрешенными в ПЦ ГБУЗ ККБ №2 в период 2014-2017 гг. Доля беременных Краснодарского края, направляемых (маршрутизируемых) в данный ПЦ для обследования и родоразрешения, составляет 54%. За данный период число отмечен рост числа родов, с максимумом в 2016 году (n=9140 родов), из которых 3984 пациенток были жителями других регионов России, 873– иностранцами.

Таблица 2.1 – Количество пациенток с осложненными родами и ПЭ, родоразрешенными в ПЦ ГБУЗ ККБ №2 за период 2014-2017

Параметр	Год				
	2014	2015	2016	2017	Всего
Общее количество родов, п	8574	8161	9140	7783	8414,5±581,62
Количество осложненных родов, п (доля от общего числа родов, %)	7264 (84,7)	6611 (81)	8091 (88,5)	6661 (85,5)	7156,75±689,91
Доля пациенток с экстрагенитальной заболеваемостью, %	73	71%	79%	78%	84,925±3,09
Количество пациенток с ПЭ всего, п	118	139	275	261	75,25±3,86
Количество пациенток с ПЭ от всех родов, %	1,37	1,70	3,00	3,35	198,25±81,2
Количество тяжелых ПЭ всего, п	57	75	152	147	2,36±0,97
Доля тяжелых ПЭ от всех родов, %	0,66	0,91	1,66	1,88	107,75±48,81

Параметр	Год				
	2014	2015	2016	2017	Всего
Доля тяжелых ПЭ от общего количества ПЭ, %	48,30	53,95	55,27	56,32	1,2775±0,59

Для отбора пациенток в клиническое исследование предварительно был проведен анализ числа беременных с тяжелой не акушерской патологией, потребовавших экстренную госпитализацию в перинатальный центр ГБУЗ ККБ 2 за период 2014-2017 годы. Экстрагенитальная патология среднетяжелой и тяжелой степени потребовала госпитализации в стационар ГБУЗ ККБ №2 7581 беременных, 2497 из которых имели экстренную не акушерскую патологию. Возраст пациенток в среднем составил 28 лет, варьировал от 22 до 34 лет. Принципиально важно отметить, что у 86% пациенток не акушерская патология была впервые выявлена в настоящую беременность, и средний срок беременности при госпитализации так же находился в очень широком диапазоне: от 5 до 39 недель. Число пациенток, которые поступили в урологические отделения -1355, в хирургические – 291, гинекологическое – 762, неврологии – 128, гастроэнтерологическое отделение - 95, пульмонологическое отделение – 327, кардиологическое отделение – 159, эндокринологическое отделение – 532. Число пациенток, поступивших в отделение сосудистой хирургии вследствие гестационно обусловленной патологии – 28, потребовавшая применения высокотехнологичной диагностической и лечебной помощи (магнитно-резонансной томографии, ангиографии, флебографии головного мозга, триплексного сканирования брахицефальных артерий, транскраниальной доплерографии сосудов головного мозга, микроэмболодетекция сосудов головного мозга с учетом оценки риск/польза), консультации нейрохирурга, ангиохирурга. За данный исследовательский период были выявлены 4 клинических случая перипартальной кардиомиопатии, сопряженной с риском ОНМК в том числе, потребовавшей последующего наблюдения и подготовки для трансплантации сердца.

Транзиторная ишемическая атака, ишемический, геморрагический инсульты, субарахноидальное кровоизлияние, тяжелая ПЭ с отёком головного мозга, наравне

с сепсисом, уросепсисом, перитонитом, пневмонией, бактериальным эндокардитом, сахарным диабетом I типа в стадии декомпенсации, миастенией, менингитом, пиелонефритом, преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты с массивной кровопотерей и геморрагическим шоком, пороками сердца с синдромом легочной гипертензии, явились причиной лечения беременной в условиях отделения анестезиологии и реанимации ГБУЗ ККБ№2 в сроке беременности от 10 до 36 (25 ± 8) недель.

Обоснованием необходимости изучения нарушений мозгового обращения у пациенток репродуктивного возраста, беременных в том числе, является выявление данной патологии в возрасте до 25 лет у 19% пациенток (Рисунок 2.1). Доля ОНМК, произошедшими при беременности и после родов, находящихся на лечении в первичном сосудистом отделении (ПСО) ККБ№2 с 2014 -2017 гг. была сопоставима – 46% и 54% соответственно (Рисунок 2.2). Отметим, что преобладали пациентки с цереброваскулярными нарушениями, реализовавшиеся в ОНМК в послеродовом периоде.

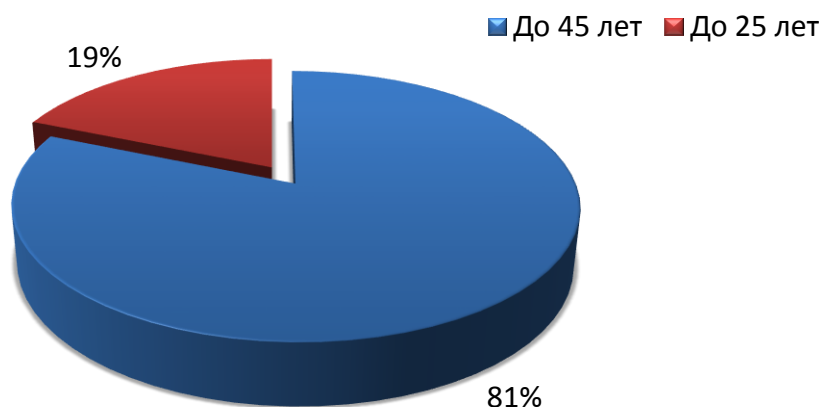


Рисунок 2.1 - Доля небеременных пациенток репродуктивного возраста с ОНМК, находившиеся на лечении в ПСО ККБ№2 в период с 2014-2017 гг.

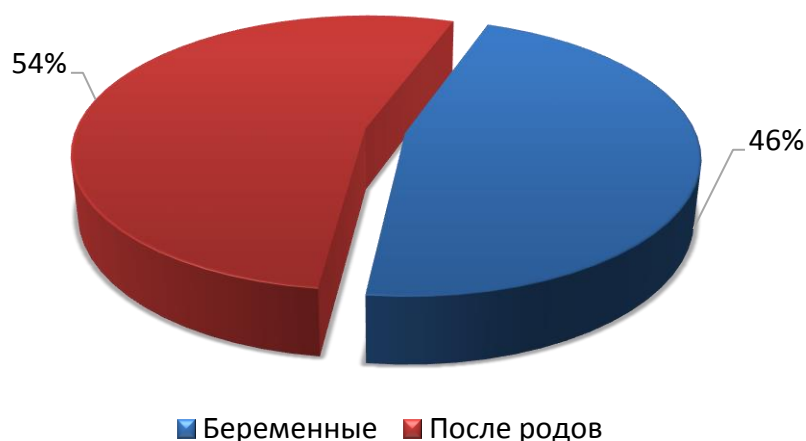


Рисунок 2.2 - Доля пациенток с ОНМК, ассоциированным с беременностью, находящихся на лечении в ПСО ККБ№2 в период с 2014 -2017 г.

Отмечено не только по увеличению числа беременных с ПЭ (линейный тренд: $y = 56,5x + 57$; $R^2=0,807$), но и числа ПЭ с проявлениями дисциркуляторной энцефалопатии (ДЦЭ) (линейный тренд: $y=0,75x + 61,12$; $R^2=0,9633$) (Рисунок 2.3).

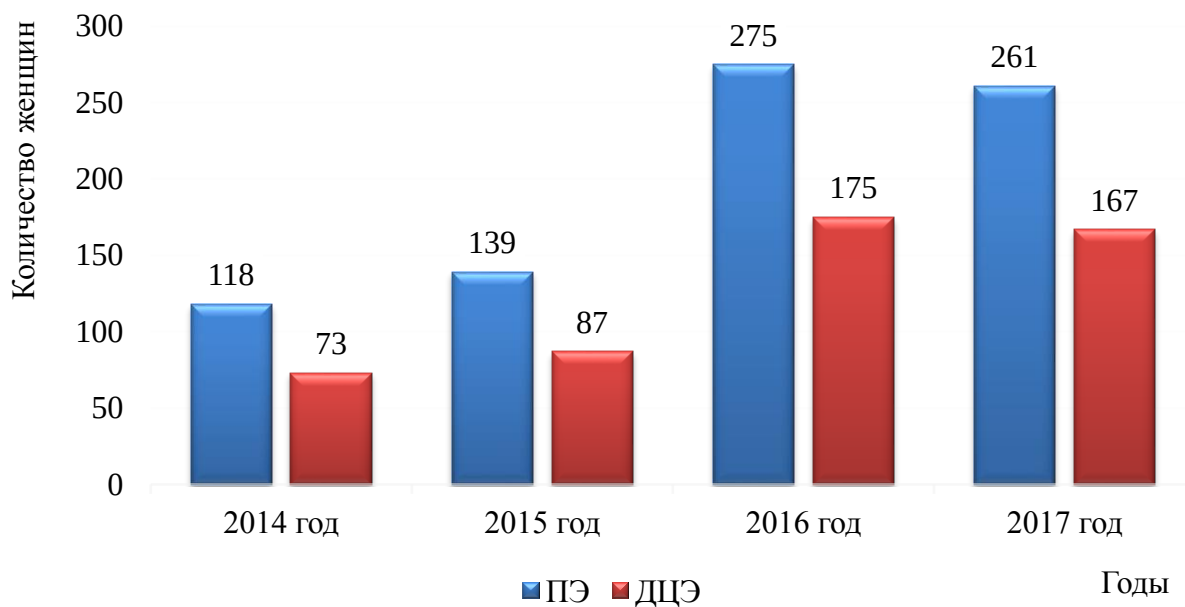


Рисунок 2.3 – Количество беременных пациенток с преэклампсией и проявлениями дисциркуляторной энцефалопатии.

Количество пациенток, беременность которых осложнилась ПЭ, тяжелых в том числе, в период 2016-2017 заметно возросло, что связано с активной маршрутизацией пациенток в данный Перинатальный центр 3 уровня со всего Краснодарского края (Рисунок 2.4, 2.5).

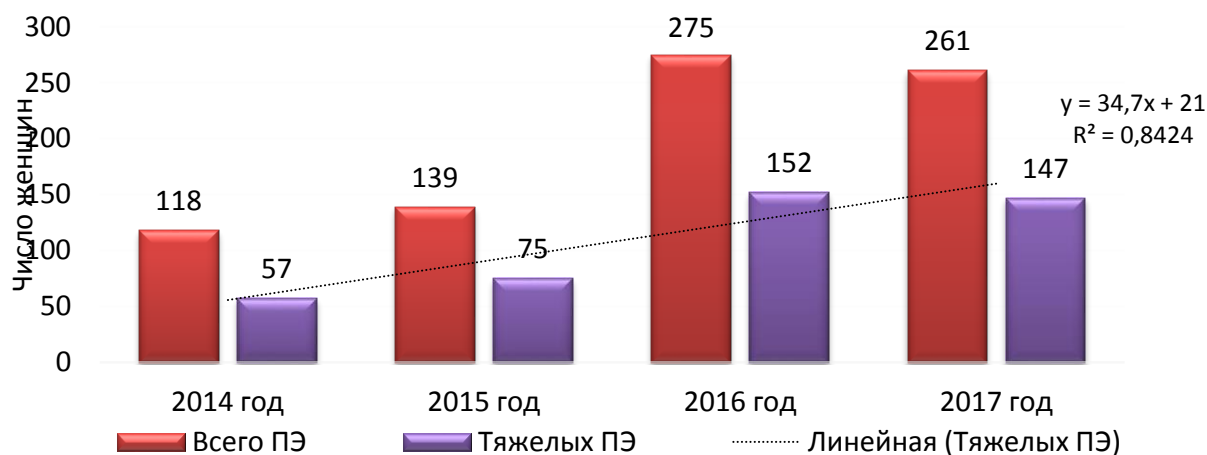


Рисунок 2.4 - Число пациенток, беременность которых осложнилась ПЭ, направленных в перинатальный центр ККБ№2 за период 2014-2017 гг.

Доля пациенток с ПЭ и ДЦЭ I-III ст. составила 63% (Рисунок 3).

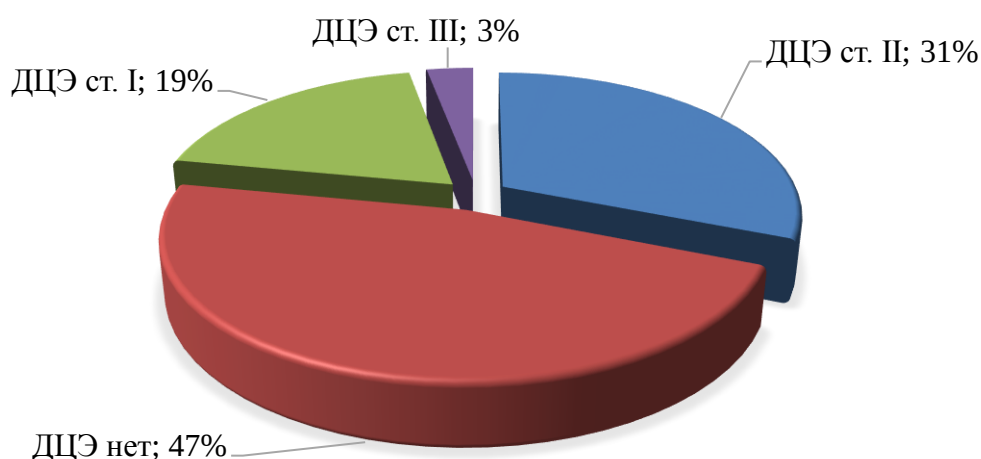


Рисунок 2.5 - Доля пациенток с ДЦЭ, обусловленных ПЭ, родоразрешенных в перинатальном центре ГБУЗ ККБ№2 за период 2014-2017 гг.

2.1 Дизайн исследования

Из общего числа пациенток, родоразрешенных в ПЦ ГБУЗ ККб№2 за период 2014-2017 гг., согласно критериям включения и исключения, в исследование была включена 231 пациентка. Исследование выполнялось в несколько этапов (Рисунок 2.6):



Рисунок 2.6 – Этапы выполнения диссертационного исследования

Критерии включения в основную группу: беременность или послеродовой период, осложненная ОНМК.

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.

Анализ течения беременности, осложнившейся ОНМК, у пациенток, выполняли ретро-проспективно; осложнившейся ПЭ - проспективно. Беременные распределялись на клинические группы в зависимости от наличия типа (острого или хронического) нарушения мозгового кровообращения (Рисунок 2.7). Основную группу составили пациентки, беременность которых осложнилась 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 пациентки, беременность которых осложнилась ПЭ с ХрНМК – с ДЦЭ (n=170): с ДЦЭ I ст. (n=84), с ДЦЭ II ст. (n=62) с ДЦЭ III ст. (n=24). Группу контроля составили пациентки с ПЭ без ДЦЭ (n=34).

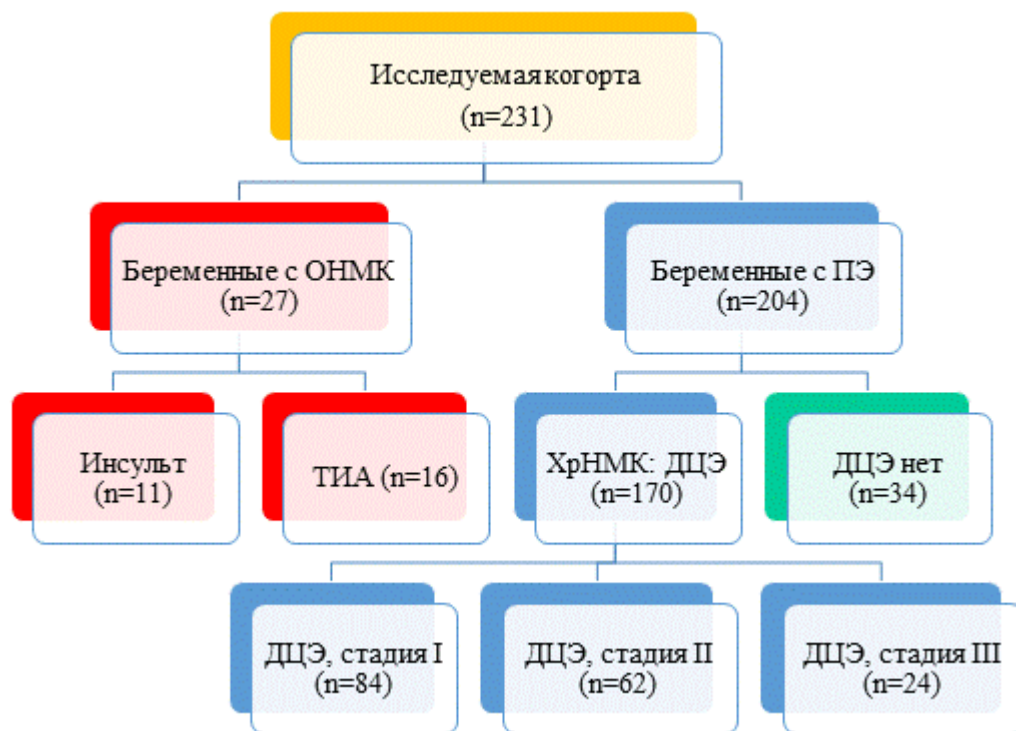


Рисунок 2.7 – Общий дизайн формирования клинических групп

2.2. Общая характеристика пациенток групп исследования

При общей характеристике пациенток, включенных в исследование, для таких показателей, как возраст, ИМТ, срок беременности при 1-й явке на учёт в ЖК и при родоразрешении, имели значительный диапазон, ненормальностью распределения (Таблица 2.2).

Таблица 2.2. – Общая характеристика пациенток, включенных в исследование.

Параметр	Me	Q25	Q75	Min	Max
Возраст, годы	30	25	34	16	51
ИМТ	28,2	22	32,2	20	55,3
Срок беременности при 1-й явке на учёт в ЖК	8	7	11	5	33
Срок беременности при родоразрешении, недели	34,5	31	39	26	41

При рассмотрении возраста пациенток отметим, что его размах составил 16-51 год (Рисунок 2.8). Основная доля пациенток имела возраст от 20 до 35 лет, но $\approx 21\%$ пациенток находились в возрасте вне этого диапазона.

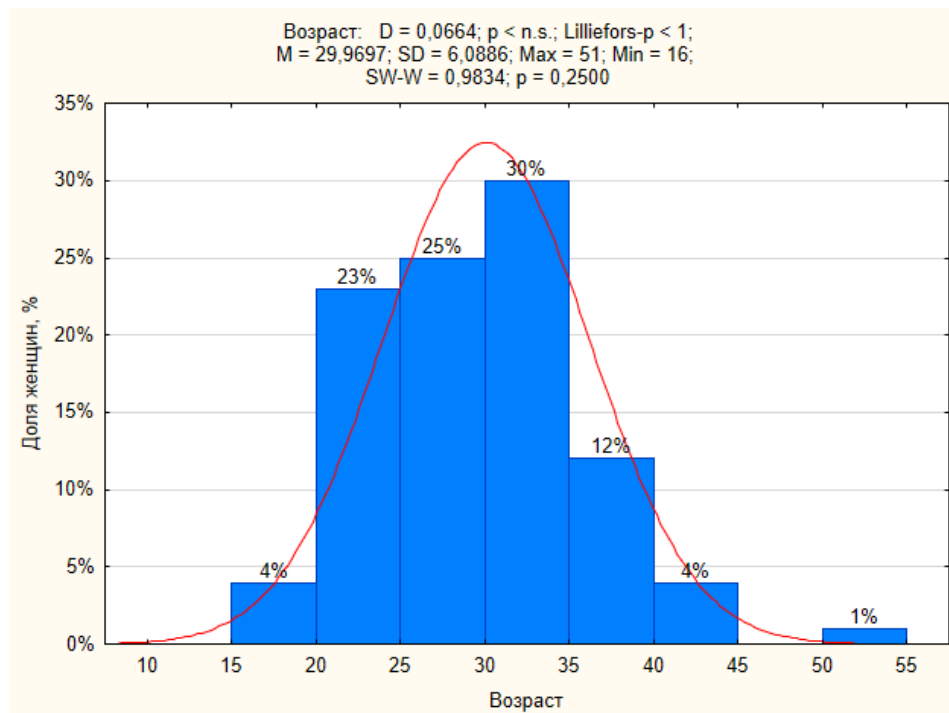


Рисунок 2.8. – Возраст пациенток, включенных в исследование

При оценке ИМТ (Рисунок 2.9) так же была выявлена ненормальность распределения его значений, вариабельность от 20 до 55,5. Отметим, что у 32% пациенток ИМТ был более 30.

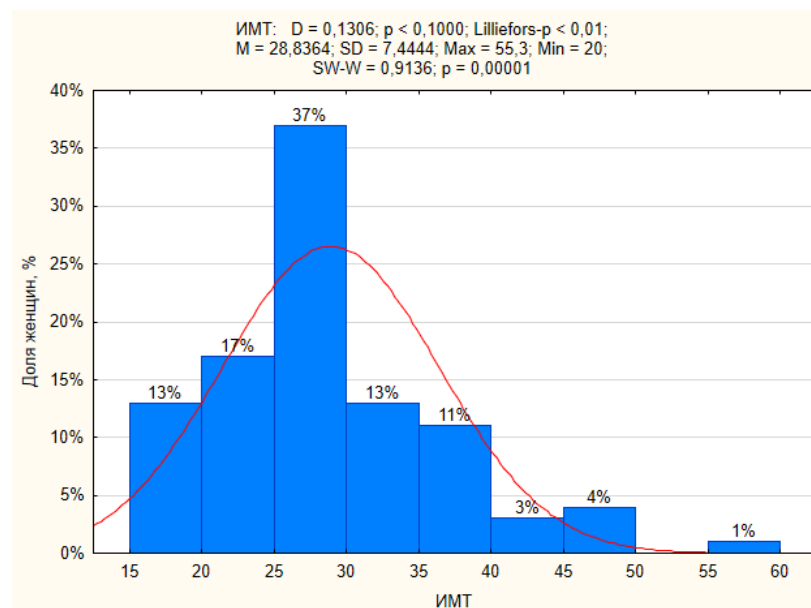


Рисунок 2.9. – ИМТ пациенток, включенных в исследование

При сравнении медиан основных параметров общей характеристики обследованных пациенток (Таблица 2.3), были установлены некоторые отличия между группой с ОНМК и ПЭ. Например, ИМТ у пациенток с ОНМК был значительно ниже ($Me=21$), чем у пациенток с ПЭ ($Me=29,2$). Только у пациенток с ОНМК срок беременности при 1-й явке в женскую консультацию мог достигать 33 недели, но только у пациенток с ПЭ срок беременности при родоразрешении мог составлять 26 недель. Подробное сравнение общей характеристики пациенток исходя из клинической группы, будет представлен в последующих главах.

Таблица 2.3– Общая характеристика пациенток групп исследования

Тип НМК	Возраст	ИМТ	Беременность по счету	Срок беременности при 1-й явке на учёт в ЖК, недели	Срок беременности при родоразрешении, недели
	Me Q25- Q75	Me Q25- Q75	Me Q25- Q75	Me Q25- Q75	Me Q25- Q75
ПЭ_ДЦЭ	30 26-35	29,2 27,8-35,1	3 1-4	10 8-12	34 31-39
ПЭ_ОНМК _Нет	31 27-34	29,2 25,6-35,6	2 1-3	8 7-11	35 31-39
Инсульт	32 25-33	21 20-23	3 1-5	7 7-9,5	39 35-39,5

При оценке социального статуса пациенток (Рисунок 2.10) выяснилось, что только 40% пациенток были жительницами города Краснодара, в котором имеется ресурс полноценной диагностики нарушений мозгового кровообращения при беременности, возможность динамического контроля исхода инсульта и ДЦЭ. 59% пациенток были маршрутизированы в ПЦ, соответственно, нуждались в последующем (после родоразрешения) наблюдении по месту жительства, что с учетом отсутствия в ряде районов Краснодарского края необходимого диагностического и

лечебного потенциала, требует особых подходов (дистанционное консультирование, транспортировка в город Краснодар, выезд специалистов санитарной авиации и т.д.). 1% от общего числа пациенток были жительницами городов иного Федерального округа России.

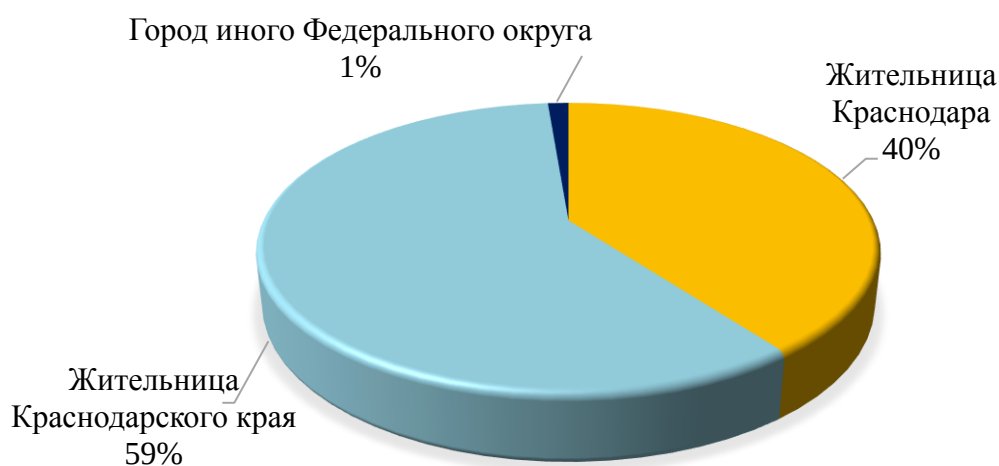
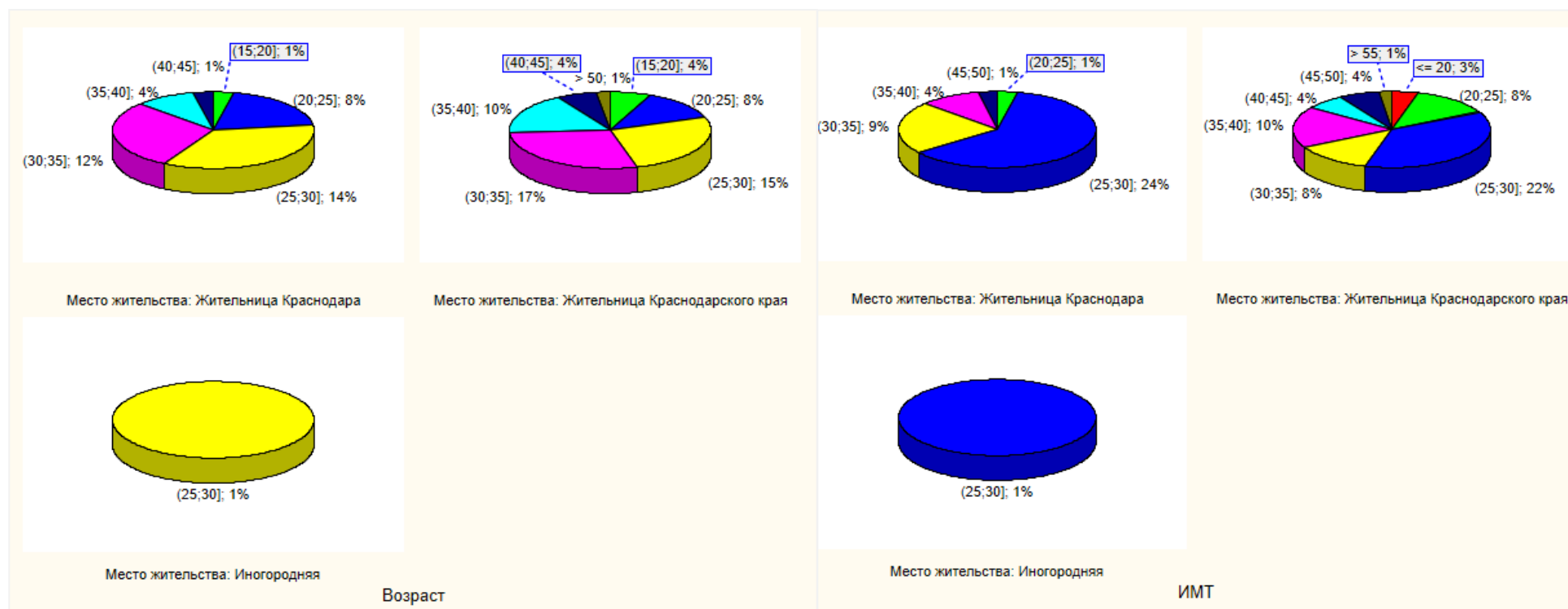


Рисунок 2.10– Место жительства пациенток, включенных в исследование

При сравнении возраста пациенток исходя из места жительства отметим, что у жительниц города Краснодара и Краснодарского края преобладал возраст 25-35 лет (Рисунок 2.11, а).

Для жительниц Краснодарского края и жительниц города Краснодара был характерен ИМТ более 30, что отличало их от пациенток из городов иных Федеральных округов России (Рисунок 2.11, б).



а)

б)

Рисунок 2.11. – Возраст (а) и ИМТ (б) пациенток при различном месте жительства

При сравнении срока беременности при 1-й явке в женскую консультацию (ЖК) выяснилось, что до 10 недель беременности чаще обращаются жительницы Краснодарского края в сравнении с жительницами города Краснодара: 36% vs. 29% (Рисунок 2.12).

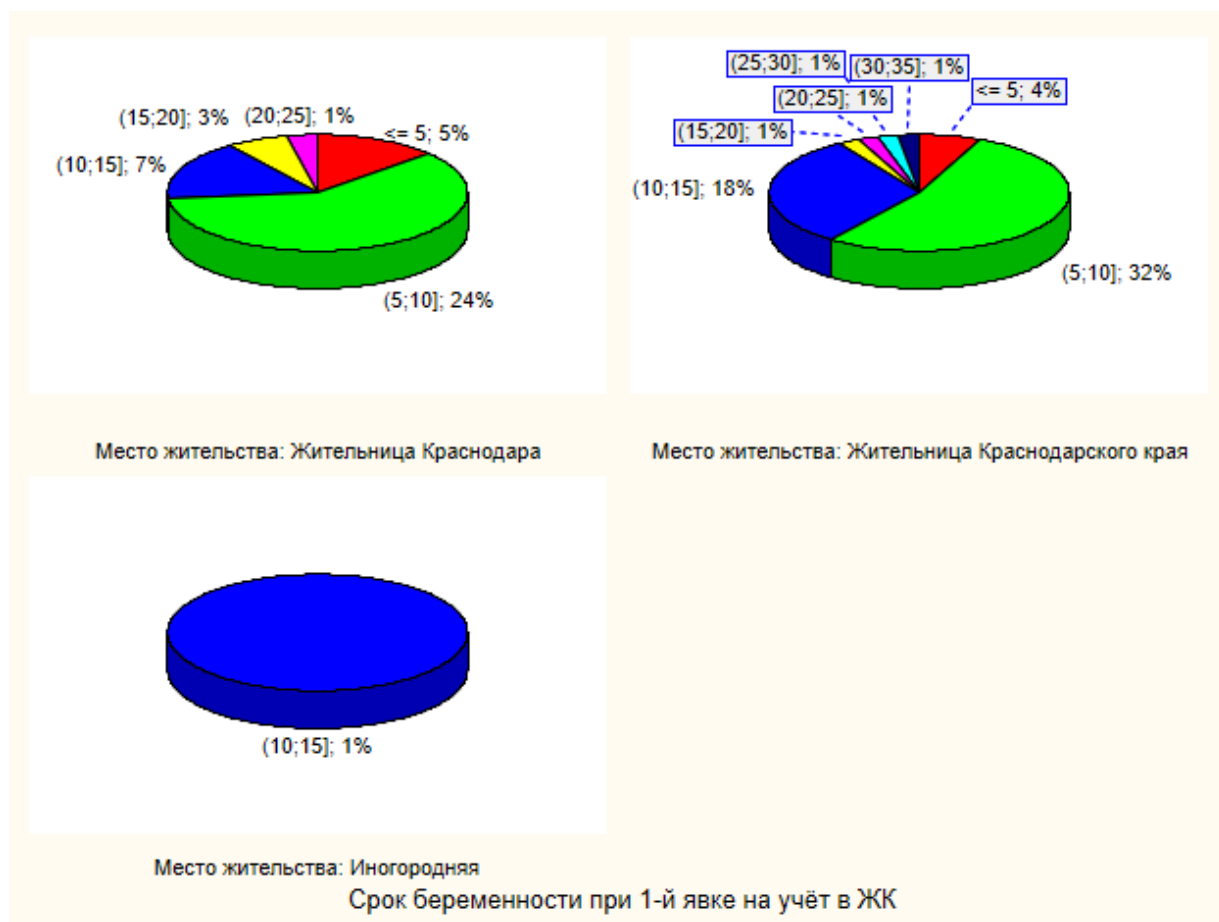


Рисунок 2.12. – Срок беременности при 1-й явке в женскую консультацию при различном месте жительства.

Только 7,2% пациенток групп исследования были курильщицами табака.

Частота преконцепционной подготовки (ПП) составила 19%, что означает спонтанное наступление беременности в естественном менструальном цикле у 81% пациенток без должного обследования и консультирования специалистами. Доля пациенток с проведенной ПП (ПП+) в возрасте до 25 лет составила 1% (Рисунок 2.13). Основной возрастной интервал, в котором пациентки обращались за ПП, соответствовал 24-35 годам. Таким образом, были

пациентки в возрасте более 35 лет, включая возраст 51 год, которые не консультировались у специалистов перед наступлением настоящей беременности.

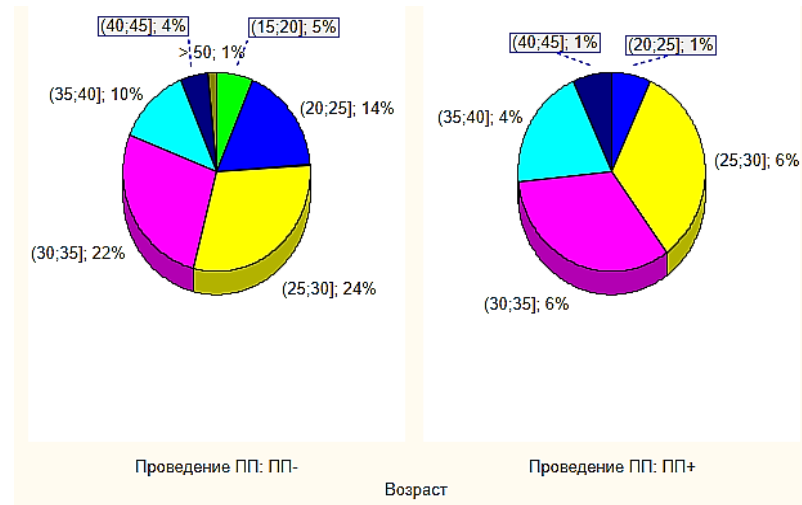


Рисунок 2.13. – Возраст пациенток при наличии и отсутствии прекоцепционной подготовки. Примечание: (ПП+) – прекоцепционная подготовка проводилась; (ПП-) – прекоцепционная не подготовка проводилась.

Около 11% пациенток, не обращавшихся за прекоцепционным консультированием, имели ИМТ до 25 (Рисунок 2.14).

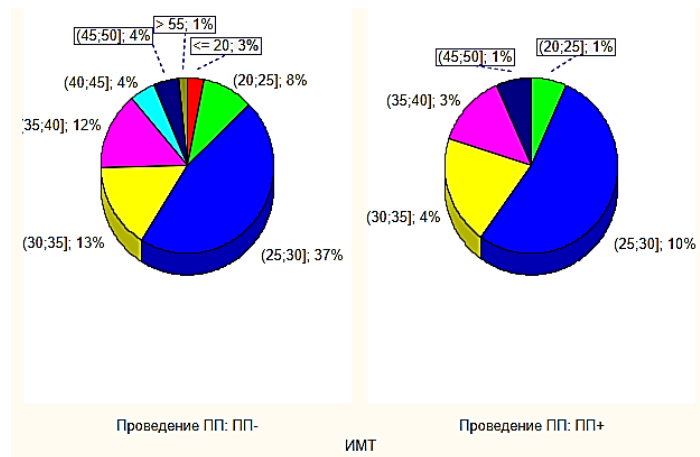


Рисунок 2.14. – ИМТ при проведении прекоцепционной подготовки и без нее.

При рассмотрении семейного положения пациенток отметим, 13% пациенток не состояли в браке (Рисунок 2.15).

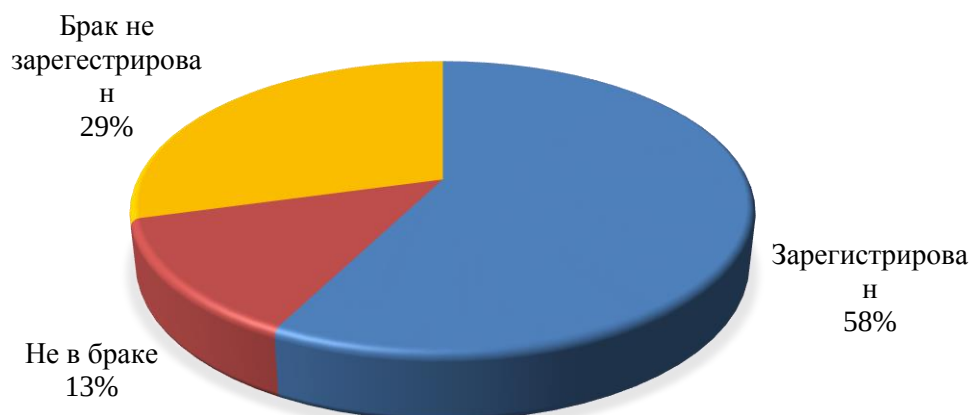


Рисунок 2.15. – Семейное положение пациенток групп сравнения

2.3 Методы исследования пациенток с острыми нарушениями мозгового кровообращения

Оказание медицинской помощи осуществлялось согласно стандарта специализированной медицинской помощи от 29.12.2012г № 1740.

Алгоритм обследования пациенток с признаками ОНМК (Таблица 2.4) включал: при поступлении в ПСО, минуя приёмный покой, в экстренном порядке осматриваются дежурным врачом, который: оценивает жизненно важные функции (при наличии медицинских показаний осуществляет их коррекцию), общее состояние больного и неврологический статус в специально выделенном помещении; организует выполнение ЭКГ, забор крови для определения: количества тромбоцитов, содержания глюкозы в периферической крови, активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Определение содержания тромбоцитов, глюкозы в периферической крови, МНО, АЧТВ производится в течение 20 минут от момента забора крови. После осмотра пациенток направляются в кабинет компьютерной томографии, где выполняется при необходимости: магнитно-резонансная томография головного мозга, магнитно-резонансная ангиография, магнитно-резонансная венография, триплексное сканирование брахицефальных артерий, транскраниальная доплерография сосудов головного мозга, микроэмболодетекция сосудов

головного мозга, трансторакальная эхокардиоскопия, холтеровское мониторирование электрокардиограммы, холтеровское мониторирование артериального давления. Время от момента поступления больного с признаками ОНМК в ПСО до получения результатов КТ или МРТ головного мозга и исследования крови составляет не более 40 минут. При подтверждении диагноза ОНМК больные госпитализируются в блок интенсивной терапии и реанимации. Время от момента поступления больного в ККБ№2 до перевода в профильное отделение составляет не более 60 минут. Пациентками, у которых по данным КТ установлены признаки геморрагического инсульта, проводится консультация нейрохирурга в срок не позднее 60 минут с момента получения результатов КТ, после чего принимается решение о тактике лечения. Возможно определение наследственной предрасположенности к ТФ, лабораторной диагностики АФС, РС, PS, гомоцистеина.

Таблица 2.4– Коды МКБ-10 для обозначения острых нарушений мозгового кровообращения

МКБ	ДИАГНОЗ
I606	Субарахноидальное кровоизлияния из других внутричерепных артерий
I633	Инфаркт мозга, вызванный тромбозом мозговых артерий
I634	Инфаркт мозга, вызванный эмболией мозговых артерий
I636	Инфаркт мозга, вызванный тромбозом вен мозга, не пиогенный
I638	Другой инфаркт мозга

2.4 Методы исследования пациенток с преэклампсией, осложненной хроническим нарушением мозгового кровообращения (дисциркуляторной энцефалопатией)

Для получения данных анализировались: карта стационарного больного (форма № 003 –у) беременных и послеродовых пациенток, истории родов (форма № 096/у), амбулаторные карты, индивидуальные карты беременных.

Для анализа особенностей соматического, репродуктивного здоровья у обследованных пациенток групп сравнения изучались карты стационарного больного, индивидуальные карты беременной и родильницы, историй родов; выявлялись факторы риска, значимые в прогнозе для развития цереброваскулярных нарушений. Клинические, клинико-лабораторные и клинико-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)».

Алгоритм неотложного обследования включал: учет жалоб, сбор анамнеза, физикальное исследование, акушерское исследование, лабораторное обследование: ОАК (эритроциты, гематокрит, гемоглобин, тромбоциты)

Биохимический анализ крови (общий белок, белковые фракции, СРБ, мочевины, глюкоза, креатинин, прямой и непрямой билирубин, ЛДГ, АЛТ, АСТ, электролиты). Гемостазиограмма (АЧТВ, АТШ, ПТВ, фибриноген, РФМК). Кислотно-основное состояние крови (капиллярная кровь). Определение группы крови и резус фактора.

Анализировались лабораторные методы исследования: биохимический (анализ крови: аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), мочевины, креатинин на биохимическом анализатор CobasIntegra (Roche, Швейцария); исследование системы гемостаза на гематологическом

анализаторе Start 4 (Roche, Швейцария) (заведующий клинико-диагностической лабораторией - Сысоева И.П.); иммунологический тест Elecsys для определения уровня плацентарного фактора роста (PlGF) и растворимой тирозинкиназы-1(sFlt-1) в крови производился в клинике «Евромед» (директор – к.м.н. Пенжоян И.Л.).

УЗИ производилось на аппарате GeneralElectric «Voluson E6», датчики: дляглазничной 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 МГц (заведующий центра перинатальной диагностики – к.м.н. Корчагина Е.Е.).

Магнитно-резонансная томография (МРТ) - ангиографии, МРТ-флебографии сосудов головного мозга на магнитно-резонансном томографе APERTO Lucent компании Hitachi низкопольный, открытого типа, год выпуска 2006.

Алгоритм неотложного обследования при ПЭ включал следующие мероприятия:

- учет жалоб, сбор анамнеза;
- физикальное обследование
- акушерское (внутреннее и наружное) обследование;
- лабораторная диагностика:
 - общий анализ крови (эритроциты, гематокрит, гемоглобин, тромбоциты);
 - биохимический анализ крови (общий белок, белковые фракции, СРБ, мочевины, глюкоза, креатинин, прямой и непрямой билирубин, ЛДГ, АЛТ, АСТ, электролиты);
 - гемостазиограмма (АЧТВ, АТIII, ПТВ, фибриноген, РФМК).
 - кислотно-основное состояние крови (капиллярная кровь).

Алгоритм отсроченного обследования в течении 4 часов:

- Основные мероприятия (в день поступления):

- ЭКГ, суточное мониторирование АД,
- УЗИ плода, доплерометрия МППК, КТГ (в сроке гестации с 24 недель и более недель), БПП;
- ЭХО-КГ,
- УЗИ почек, УЗИ органов брюшной полости,
- МРТ или КТ головного мозга,
- КТ лёгких, при необходимости с контрастированием.
- Дополнительные мероприятия:
 - оценка суточной протеинурии;
 - оценка клиренса креатинина;
 - тромбоэластография;
 - оценка агрегации тромбоцитов;
 - оценка уровня Д-димера.
- Консультация смежных специалистов:
 - в день поступления: терапевтом (кардиолог);
 - неврологом;
 - окулистом;
 - консультации смежных специалистов: при наличии сопутствующей экстрагенитальной патологии (эндокринолог, ревматолог и др.).

Послеоперационный период в условиях АРО сопровождался следующими мероприятиями:

- мониторный контроль витальных функций;
- обезболивание: ДЭА на весь период нахождения в АРО (ропивакаин, инфузомат), наркотические анальгетики на ночь.
- введение утеротоников: окситоцин 1 ЕД /ч в/в первые 24 ч, инфузомат, далее 10 ЕД/сут.;
- профилактика тромбоэмболических осложнений: эластическая компрессия н/к, введение нефракционированного гепарина в дозе

1000 ЕД/ч, инфузомат в течение первых суток после операции с последующим переводом на низкомолекулярные гепарины в дозе из расчета 1 мг/кг массы тела в течении 6 недель послеоперационного периода);

- инфузионная терапия в объеме до 20-25 мл/кг/сут, но не более 1500 мл/сут;
- профилактика стресс-язв, применение ингибиторов протонной помпы.

В послеродовом/послеоперационном периоде при тяжелой ПЭ показанием для вакуум-аспирации содержимого полости матки под контролем УЗИ являлись:

- сохраняющаяся артериальная гипертензия (более 140/95 мм.рт.ст.), не купируемая антигипертензивными препаратами;
- сохраняющаяся протеинурия более 1 г/л;
- отсутствие положительной динамики в неврологическом статусе.

Дифференциальная диагностика ДЦЭ (Таблица 2.5) и оценка степени ее выраженности (компенсации) производилась неврологом перинатального центра, в структуру которого включено консультативное отделение (заведующий консультативного отделения – Марюшина М.А.).

Таблица 2.5 – Коды МКБ-10 для обозначения дисциркуляторной энцефалопатии

Код	Название рубрики в МКБ-10
I 67.3	Прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия
I 67.8	Другие уточненные цереброваскулярные заболевания
	Острая цереброваскулярная недостаточность 5-бromo-2'-дез-оксиуридина (БДУ)
	Ишемия мозга (хроническая)

Дифференциальными критериями степени тяжести ДЦЭ являлись признаки [60], указанные в Таблице 2.6, Рисунке 2.16).

Таблица 2.6 – Ориентировочные признаки основных стадий дисциркуляторной энцефалопатии

Основные признаки	Стадия ДЦЭ		
	Первая (I ст.)	Вторая (II ст.)	Третья (III ст.)
Жалобы	+ / ++	+ / ++	- / +
Когнитивные нарушения	Легкие	Умеренные	Выраженные (деменция)
Двигательные нарушения	Легкие или умеренные	От легких до выраженных	Умеренные или выраженные
Трудоспособность	Частично трудоспособен	Нетрудоспособен	Нетрудоспособен
Бытовая независимость	Независим	Может быть частично зависим	Зависим



Рисунок 2.16 – Дифференциальные клинические критерии инсульта и дисциркуляторной энцефалопатии.

2.5 Статистические и математические методы анализа данных

Статистическую обработку и анализ полученных данных проводили при помощи компьютерных программ Statistica v12.0, Microsoft Excel 2013. Определялись параметры: n - число женщин; M – среднее значение, Me – медиана; m – стандартная ошибка среднего; SD – стандартное отклонение; достоверность различия (p), минимальные (Min) и максимальные (Max) значения. Нормальность распределения величин определяли на основании критерия Шапиро-Уилка, соответствующего $p < 0,05$. Данные описательной статистики представлены следующим образом: $M \pm SD$ при нормальности распределения; Me и 25-й и 75-й квартили (Q) при ненормальности распределения. При сравнении двух групп при нормальности распределения использовали t -критерий Стьюдента, при ненормальности – U -критерий Манна — Уитни; при сравнении трех и более групп оценивали достоверность различий (p) по H -критерию Краскела- Уоллиса ($K-W$). При наличии бинарного исхода на основании логистической регрессии создавали статистическую модель вероятного исхода, основанную на логистической функции, принимающую значения от 0 до 1. Модель считали значимой при $p < 0,05$. Для прогнозирования вероятности развития исхода на основании определенного параметра применяли метод бинарной логистической регрессии. Для классификации межгрупповых различий использовали дискриминантный анализ (ДА) ($Wilk's\ Lambda$ — лямбда Уилкса), и при помощи линейных уравнений (прогностических моделей ДА) производили расчёт классификационных баллов (N), предполагающих принадлежность показателей к анализируемой группе: $N = k_1 * \text{параметр}_1 + k_2 * \text{параметр}_2 + \dots + k_3 * \text{параметр}_3 - \text{Константа}$. Вероятным считался прогноз для группы с наибольшим значением N . Для прогноза исхода в связи с определенными факторами использовали анализ чувствительности (sensitivity analysis) модуля Automated Neural Networks (SANN) пакета Statistica 12.0. Рассчитывалась доля (%) верных ответов при обучении, тестировании и валидации, в анализ принималась точность ответов более 80%.

ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ ГЕСТАЦИИ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ОСТРЫМ НАРУШЕНИЕМ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ (ОСНОВНАЯ ГРУППА).

Согласно поставленным цели и задачам нами были изучены характерные особенности гестации, ассоциированные с риском ОНМК: инсульта или ТИА.

3.1. Клинико-anamnestические особенности пациенток групп исследования с ОНМК

При сравнении общей клинико-anamnestической характеристики между пациентками с инсультом и ТИА достоверных отличий в показателях возраста, ИМТ, числа беременностей и родов в анамнезе, сроке беременности при 1-й явке на учёт в ЖК не выявлено, $p > 0,05$ (Таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Сравнительная общеклиническая характеристика пациенток с ОНМК, ассоциированными с беременностью (основная группа)

Параметр	ОНМК (все)	Инсульт (n=11)	ТИА (n=16)	p
	M $\pm$ SD (95% CI SD)	M $\pm$ SD (95% CI SD)	M $\pm$ SD (95% CI SD)	
Возраст	28,67 $\pm$ 4,51 (3,55-6,18)	28,45 $\pm$ 4,89 (3,41-8,57)	28,81 $\pm$ 4,39 (3,24-6,79)	p=0,84
ИМТ	20,85 $\pm$ 1,43 (1,13-1,96)	21,36 $\pm$ 2,11 (1,47-3,7)	20,5 $\pm$ 0,52 (0,38-0,8)	p=0,13
Беременность по счету	1,19 $\pm$ 1,66 (1,31-2,28)	1,55 $\pm$ 2,11 (1,48-3,71)	0,94 $\pm$ 1,29 (0,95-2,0)	p=0,36
Роды по счету	1,19 $\pm$ 1,66 (1,31-2,28)	1,55 $\pm$ 2,11 (1,48-3,71)	0,94 $\pm$ 1,29 (0,95-2,0)	p=0,36
Срок беременности при 1-й явке на учёт в ЖК	8,4 $\pm$ 4,23 (3,22-6,18)	9,81 $\pm$ 6,60 (4,36-13,43)	7,46 $\pm$ 0,86 (0,61-1,47)	p=0,23

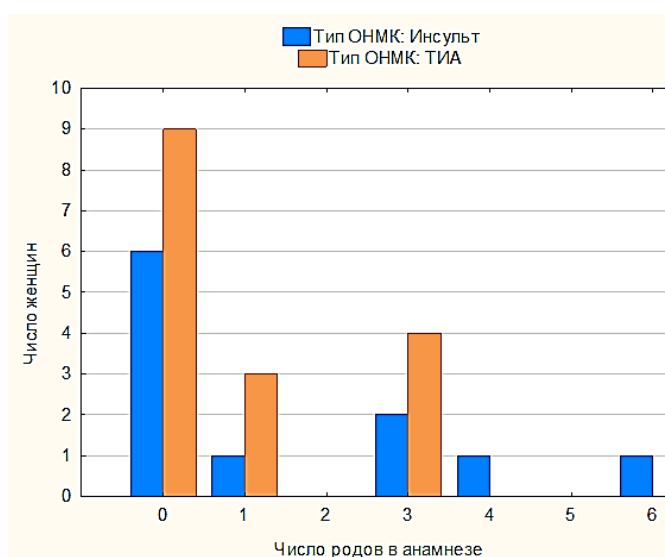
Среднее число родов в анамнезе было сопоставимо у пациенток с инсультом ($1,55 \pm 2,11$) и с ТИА ($0,94 \pm 1,29$), у пациенток с инсультом число родов в анамнезе достигало 6 (Таблица 3.2).

Таблица 3.2. – Число родов в анамнезе у пациенток с ОНМК, ассоциированными с беременностью (основная группа)

Число родов в анамнезе	ОНМК (все)	Инсульт (n=11)	ТИА (n=16)	Достовер- ность отли- чий, p
	n (%)			
0	15 (55,56%)	6 (54,55%)	9 (56,25%)	p=0,9317
1	4 (14,82%)	1 (9,09%)	3 (18,75%)	p=0,4957
3	6 (22,22%)	2 (18,18)	4(25%)	p=0,6811
4	1 (3,7%)	1 (9,09%)	0	нет
6	1 (3,7%)	1 (9,09%)	0	нет

Сопоставимое число пациенток с инсультом (54,55%) и с ТИА (56,25%) были первородящими ($p > 0,05$). При наличии беременностей, закончившейся родами только у 3 пациенток с инсультом и 1 с ТИА в анамнезе имелась умеренная ПЭ ($\chi^2 = 2,28$, $p = 0,13$) (Рисунок 3.1).

а)



б)

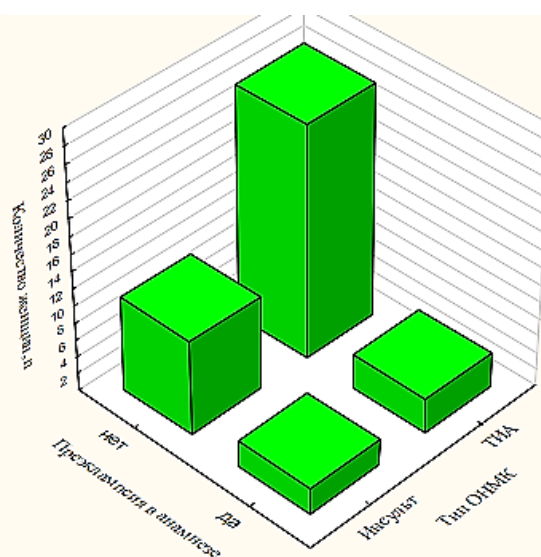


Рисунок 3.1 - Число родов (а)и пациенток с ПЭ в анамнезе (б).

Для оценки потенциальных анамнестических факторов риска ОНМК, ассоциированного с беременностью, было проведено сравнение особенностей не только репродуктивного, но и гинекологического, экстрагенитального, наследственного анамнеза.

При анализе гинекологического анамнеза достоверного отличия в частоте выявления перенесенных ранее гинекологических заболеваний (хронического сальпингоофорита, невоспалительных заболеваний шейки матки, миомы матки, невоспалительных заболеваний влагалища, вагинита) у пациенток с инсультами или ТИМ выявлено не было ($p>0,05$) (Таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Гинекологические заболевания в анамнезе у пациенток с ОНМК, ассоциированными с беременностью

Заболевание	ОНМК (все)	Инсульт (n=11)	ТИА (n=16)	Достоверность отличий, p
Хронический сальпингоофорит	8 (29,63%)	3 (27,27%)	5 (31,25%)	p=0,83
Эктопия шейки матки	13 (48,15%)	5 (45,46%)	8 (50%)	p=0,82
Миома матки	2 (7,41%)	2 (18,18%)	0	-
Бактериальный вагиноз	11 (40,74%)	4 (36,36%)	7 (43,75%)	p=0,71
Вагинит	27 (100%)	11 (100%)	16 (100%)	-

При оценке наследственного анамнеза выяснилось, что доля пациенток с отягощенным семейным тромботическим анамнезом была выше у пациенток с ТИА (18,18%), чем у пациенток с инсультом (7,41%) ($p=0,43$) (Таблица 2.3). Установлено по одному тромботическому эпизоду в анамнезе у одной пациентки с инсультом и одной пациентки с ТИА.

В перспективе поиска потенциальных причин, обусловивших ОНМК, ассоциированного с беременностью, был изучен экстрагенитальный анамнез (Таблица 3.4).

Таблица 3.4 – Экстрагенитальная патология в анамнез у пациенток с ОНМК, ассоциированными с беременностью (основная группа)

Заболевание	Все	Инсульт (n=11)	ТИА (n=16)	Достовер- ность отли- чий, p
НЦД по гипотоническому типу	2 (7,41%)	1 (9,09%)	1 (6,25%)	p=0,79
Отягощенный семейный тромбофотический анамнез	2 (7,41%)	2 (18,18%)	0	-
Личный отягощенный тром- ботический анамнез	1 (3,7%)	1 (9,09%)	0	-
Наследственная предраспо- ложенность к тромбофиличе- ским состояниям	12 (44,44%)	4 (36,36%)	8 (50%)	p=0,49
РМЖ	1 (3,7%)	0	1 (6,25%)	-
Хронический пиелонефрит	4 (14,81%)	2 (18,18%)	2 (12,5%)	p=0,69
ПМК 2 ст. с миксоматозом створок	1 (3,7%)	1 (9,09%)	0	-
Остеохондроз шейного от- дела позвоночника.	10 (3,70%)	4 (36,36%)	6 (37,5%)	p=0,95
Кифотическая деформация шейного отдела позвоноч- ника.	1 (3,7%)	1 (9,09%)	0	-
Заднебоковые протрузии дисков С4-С5, С5-С6.	1 (3,7%)	1 (9,09%)	0	-
Проляпс митрального кла- пана I ст.	10 (3,70%)	4 (36,36)	6 (37,5%)	p=0,95
Гипертоническая болезнь III ст., риск 4, ХСН I ст.	1 (3,7%)	1 (9,09%)	0	нет
Хронический вирусный гепа- тит «С» минимальной сте- пени активности	10 (37%)	7 (63,64%)	3 (18,75%)	p=0,02
Злоупотребление табакоку- рению (20 сигарет в день)	1 (3,7%)	1 (9,09%)	0	нет
Эхо-признаки малого диа- метра левой позвоночной ар- терии (ПА) (2,8 мм vs. 3,1мм правой ПА)	2 (7,41%)	2 (18,18)	0	нет
Эхо-признаки малого диа- метра правой ПА	1 (3,7%)	1 (9,09%)	0	нет

Заболевание	Все	Инсульт (n=11)	ТИА (n=16)	Достовер- ность отли- чий, p
Аномалия вхождения левой позвоночной артерии в позвоночный канал (на уровне С4) по данным УЗДГ БЦС	1 (3,7%)	1 (9,09%)	0	нет
Примечание: НЦД – нейро-циркуляторная дистония; ПМК – пролапс митрального клапана; РМЖ – рак молочной железы; ПА – позвоночная артерия; ст. – степень; УЗДГ БЦС – ультразвуковая доплерография брахицефальных сосудов; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; С4–четвертый шейный позвонок				

Оказалось, что экстрагенитальная патология была крайне разнородной, и выявлялась основном у менее, чем 10% пациенток. Исключением явились наследственная предрасположенность к тромбофилическим состояниям (44,44%), хронический вирусный гепатит «С» минимальной степени активности (37%) и хронический пиелонефрит (14,81%).

Отметим, что такая патология, как НЦД по гипотоническому типу, ПМК 2 ст. с миксоматозом створок, остеохондроз шейного отдела позвоночника, кифотическая деформация шейного отдела позвоночника, задне-боковые протрузии дисков С4-С5, С5-С6, гипертоническая болезнь III ст., риск 4 и ХСН I ст., злоупотребление табакокурением (20 сигарет в день) отмечались у 1-2 пациенток. В подгруппе с ТИА тромботический анамнез (семейный и личный) не был отягощен. Только у беременных с инсультом при проведении ультразвуковой доплерографии брахицефальных сосудов (УЗДГ БЦС) выявлены по 1 случаю Эхо-признаков малого диаметра левой позвоночной артерии (ПА) в сравнении с правой ПА (2,8 мм и 3,1мм соответственно) или аномалия вхождения левой позвоночной артерии в позвоночный канал (на уровне CIV). Так же только у беременных с инсультом диагностирована такая патология, как остеохондроз шейного отдела позвоночника, кифотическая деформация шей-

ного отдела позвоночника, задне-боковые протрузии дисков С4-С5, С5-С6, гипертоническая болезнь III ст., риск 4 и ХСН 1 ст., злоупотребление табакокурением (20 сигарет в день).

Представляет значительный интерес доля пациенток, имеющих хронический вирусный гепатит «С» минимальной степени активности, которая составила в целом 37%. В группе пациенток с инсультами, доля пациенток была достоверно выше, чем при ТИА (63,64% и 18,75% соответственно, $p=0,02$). Таким образом, в настоящем исследовании было установлено, что при хроническом вирусном гепатите «С» минимальной степени активности относительный риск инсульта значительно выше, чем риск ТИА ($\chi^2=5,424$, $p=0,0199$; $OR=3,394$ (95% CI 1,115-10.335), и хронический вирусный гепатит «С» минимальной степени активности может при развитии внутрисосудистой мозговой катастрофе, ассоциированной с беременностью, рассматриваться как фактор риска инсульта.

Отметим, что у всех пациенток, включенных в исследование, ИМТ составлял $20,85 \pm 1,43$. У пациенток с ОНМК установлена ненормальность распределения значений ИМТ (критерий Шапиро-Уилка=0,572, $p<0,001$). У большинства пациенток, как с инсультом, так и с ТИА, ИМТ был в пределах 21. Только у пациенток с инсультом ИМТ достигал 27 (Таблица 3.5).

Таблица 3.5 – Доля пациенток с различным ИМТ у пациенток с ОНМК, ассоциированными с беременностью (основная группа).

ИМТ	ОНМК (Все)		Инсульт (n=11)		ТИА (n=16)		p
	n	%	n	%	n	%	
20	13	48,15	5	45,45	8	50	$p=0,82$
21	11	40,74	3	27,27	8	50	$p=0,24$
22	1	3,70	1	9,09	нет		$p=0,22$
23	1	3,70	1	9,09			$p=0,22$
27	1	3,70	1	9,09			$p=0,22$

Наследственная предрасположенность к тромбофилии (ТФ) была выявлена с сопоставимой частотой при инсульте и ТИА (36,36% и 50% соответственно, $p=0,48$), была представлена разнообразием сочетаний полиморфизмов и мутаций генов: патологическая (мутантная), гомозигота метилентетрагидрофолатредуктазы (термолабильный вариант A2222V (C6777T), мутация ингибитора активатора плазминогена (675 4G/5G) гетерозигота, полиморфизм (G10976A) коагуляционного фактора VII (A7) гетерозигота, мутация (MTRD919D) метионинсинтетазы гетерозигота, патологическая (мутантная) гомозигота метилентетрагидрофолатредуктазы (термолабильный вариант A2222V (C6777T), мутация ингибитора активатора плазминогена (675 4G/5G) гетерозигота, полиморфизм (G10976A) коагуляционного фактора VII (A7) гетерозигота, мутация (MTRD919D) метионинсинтетазы гетерозигота.

Для демонстрации уникальности комбинации вероятных факторов риска развития инсульта при беременности приведем два клинических случая.

Клинический случай 1

Беременная N, 38 лет (1977 г. р.). Брак зарегистрирован, муж здоров.

Репродуктивный анамнез: 1-я беременность в 2003 г. закончилась самопроизвольным выкидышем в сроке 5-6 недель (не обследована); 2-я беременность в 2004 г. - срочными родами, мальчик, 3300 грамм, 52 см; роды, послеродовой период протекали без осложнений, ребенок жив. 3-я беременность - настоящая, наступила спонтанно в естественном менструальном цикле, желанная.

Рост 164см, вес 67кг. ИМТ=26. Из перенесенных заболеваний: в 1995 г. Lues, пролеченный, снята с диспансерного учета. Экстрагенитальные заболевания: в период второй беременности в I триместре осмотрена кардиологом. Диагноз: ПМК 2 ст., с выраженным миксоматозом створок, наблюдалась кардиологом. ОНМК в анамнезе отрицает. Тромбоэмболические осложнения у родственников – отрицает.

При постановке на учет в ЖК составлен план ведения беременности согласно приказа 572н. Консультирована смежными специалистами: оториноларингологом, стоматологом, неврологом без значимой патологии. Консультирована кардиологом: ПМК 2 ст. с миксоматозом створок. Рекомендовано наблюдение. Консультирована гематологом. В настоящую беременность впервые диагностирован полиморфизм генов системы гемостаза: наследственная тромбофилия с мутацией генов: полиморфизм F2 (протромбин) GG; F5 (проакцелерин) GA; полиморфизм F7 (проконвертин) GG; полиморфизм F13 (фибриназа) GG; полиморфизм FGB (фибриноген) GA, полиморфизм ITGA2 (интегрин α -2) CT; полиморфизм ITGB3 (интегрин β -3) TT, полиморфизм PAI-1 (серпин-1) 4G4G. Даны рекомендации, которые выполнялись.

Заболела остро, в 28 недель беременности, когда на фоне головной боли появилась выраженная слабость в нижних конечностях, нарушение речи. Отметим, что за 3 недели до появления жалоб проходила лечение в стоматологической клинике, где была произведена установка штифта, сопровождающаяся в последующем подъемом температуры до 37,8°C. Обращалась за медицинской помощью к терапевту, был предположен диагноз ОРВИ, амбулаторно назначена противовоспалительная терапия. Консультирована кардиологом (консилиум), диагноз прежний, дообследование не назначено.

В связи с ухудшением состояния, зарегистрированное родственниками в течение 12 часов от начала заболевания, была доставлена в больницу «Скорой медицинской помощи».

Объективно при поступлении: состояние тяжелое, частота дыхательных движений 20 в минуту, артериальное давление 120/70 мм рт. ст., пульс 70 в минуты, гемодинамика стабильная.

Неврологический статус: в сознании, инструкции выполняет, парез зра вправо. Фотореакции ослаблены. Лицо ассиметрично. Левосторонний центральный прозопарез. Левосторонний гемипарез. Менингеальные знаки не выражены. КТ головного мозга: тотальная ишемия всего правого полушария

головного мозга. Дислокационный синдром, минимальные проявления (Рисунок 3.2).

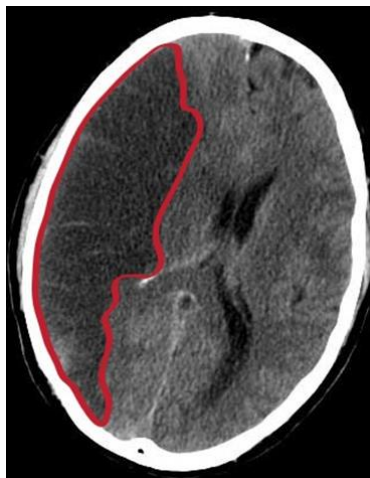


Рисунок 3.2 – Компьютерная томография головного мозга пациентки при инсульте. Беременность 28 недель.

МРТ ангиографий сосудов головного мозга: МРТ картина обширного инфаркта в правом полушарии. признаки тромбоза правой внутренней сонной артерии. Триплексное сканирование кровотока артерий и вен нижних конечностей: острое нарушение проходимости магистральных вен нижних конечностей не выявлено. ЭХО-КГ: признаки инфекционного эндокардита митрального клапана (МК) на фоне измененных створок. Умеренное снижение общей сократимости миокарда левого желудочка (ЛЖ), умеренная дилатация полости левого предсердия (ЛП). КТ грудной клетки без патологии.

Консультирована кардиологом: вторичный инфекционный эндокардит с поражением митрального клапана, подострое течение, высокой степени активности. Пропалс МК 2 ст. Умеренная недостаточность МК. Пропалс трикуспидального клапана (ТКК). ХСН 1 ст., ФК2 по NYHA. Сепсис.

Лабораторные исследования: по ОАК Эр 3, $76 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин 107 г/л, гемокрит 31,6%, лейкоциты $14,6 \cdot 10^9/л$, тромбоциты $375 \cdot 10^9/л$; по коагулограмме - АЧТВ 25,0 сек, ПТВ 16,8 сек, фибриноген 6,6г/л. СРБ=106,0 мг/л

УЗИ плода: УЗ-признаки прогрессирующей маточной беременности 28 недель. ХрПН: маловодие (ИАЖ 8,0 см). Допплерометрия маточно-плацентарно-плодовой гемодинамики в норме.

Установлен клинический диагноз. Основное заболевание: ишемический инсульт в правом каротидном бассейне с тотальной ишемией правого полушария большого мозга, неуточненный патогенетический вариант по критериям TOAST(30/10/2015), острый период. Фоновое заболевание: Вторичный инфекционный эндокардит с поражением митрального клапана, подострое течение, высокой степени активности. Вегетации МК. Пролапс МК 2 ст. Умеренная недостаточность МК. Пролапс ТКК.ХСН 1ст, ФК 11 по NYCHA. Осложнения: отек головного мозга, дислокационный синдром. Сепсис. Сопутствующие заболевания: Беременность 28-29 недель. Наследственная тромбофилия. Серологический рубец.

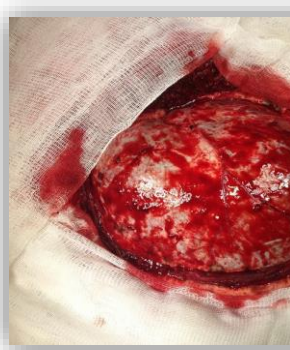
Начата антибактериальная (меронем), антикоагулянтная (гепарин), симптоматическая терапия. Пациентка переведена в нейрохирургическое реанимационное отделение ККБ № 1.

МРТ головного мозга 1.11.2015: МР-признаки ишемического инсульта правого полушария головного мозга. Очаги ишемии в левой лобно-теменной области. Отек мозга-отрицательная динамика. Дислокационный синдром –отрицательная динамика: срединные структуры смещены влево до 11-12 мм.

Нейрохирургами по жизненным показаниям было выполнено оперативное лечение: декомпрессионная трепанация черепа в правой лобно-височно-затылочной области, расширяющая пластика твердой мозговой оболочки аутонадкостницей, имплантация костного лоскута под кожу бедра (Рисунок 3.3).



а)



б)



в)

Рисунок 3.3 – Этапы нейрохирургического лечения (декомпрессивной трепанации черепа в правой лобно-височно-затылочной области (а) ишемического инсульта в правом каротидном бассейне осложнённого отеком головного мозга (б), дислокационным синдромом, при сроке беременности 28-29 недель. Расширяющая пластика твердой мозговой оболочки аутонадкостницей (в).

Консилиумом в составе нейрохирургов, кардиохирургов, акушеров-гинекологов принято решение: учитывая острый период ишемического инсульта, на данном этапе от досрочного родоразрешения воздержаться.

На фоне интенсивной терапии в АРО (ИВЛ, антибактериальная (кубицин, амписид), антикоагуляная терапия (гепарин), энтеральное питание, компрессионный трикотаж, перевязки ран, динамический контроль за состоянием плода.

На 14 –е сутки после развития ишемического инсульта Осуществлена телемедицинская консультация по тактике ведения пациентки с перинатальным центром ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург). Даны рекомендации: показаний к экстренному родоразрешению в настоящий момент нет; родоразрешение не улучшит состояния пациентки, кроме того может повысить риск тромбоэмболических осложнений; коррекция антибактериальной терапии (добавлен меронем). На данном этапе была проведена профилактика РДС (дексаметазон, суммарная доза 24 мг).

На 39-е сутки по УЗИ плода: прогрессирующая беременность 31-32 недели. Развитие плода соответствует сроку гестации. Допплерометрия маточно-плацентарно-плодовой гемодинамики в норме.

ЭХО-КС: увеличение размеров вегетаций МК.МРТ головного мозга: отрицательная МР-динамика ишемических изменений в правом полушарии головного мозга. Заключение консилиума: учитывая развитие кардиоэмболического патогенетического варианта повторного ОНМК в бассейне правой мозговой артерии (ПМА), показано по жизненным показаниям досрочное родоразрешение путем операции кесарева сечения. Учитывая вторичный инфекционный эндокардит, повторное нарушение мозгового кровообращения по кардиоэмболическому варианту показано проведение экстирпации матки по жизненным показаниям.

Извлечен в плодных оболочках, мальчик, 1 800 грамм, 44 см с оценкой по шкале Апгар 3-4 балла. Введено 4 дозы курсорфа. Новорожденный в течение 5 суток на высокочастотной осцилляторной ИВЛ, 18 суток на ИВЛ. Диагноз: Ранний неонатальный сепсис. Пневмония, Менингит. Недоношенность 32 недели. В течение 40 дней получал терапию в условиях филиала перинатального центра (ФПЦ), выписан домой с весом 3200 в удовлетворительном состоянии.

Заключительный диагноз.

Основное заболевание: ишемический инсульт в правом каротидном бассейне с тотальной ишемией правого полушария большого мозга, неуточненный патогенетический вариант по критериям TOAST (30.10.15), ранний восстановительный период.

Основное конкурирующее заболевание: вторичный инфекционный эндокардит с поражением митрального клапана, подострое течение. Вегетации МК. Проплапс МК, выраженная недостаточность МК. ХСН I ст. ФК II по NYHA.

Осложнения основного заболевания: отек головного мозга, дислокационный синдром в стадии клинической декомпенсации. Повторное нарушение

мозгового кровообращения по ишемическому типу, кардиоэмболический патогенетический вариант. Галлюцинаторный синдром.

Фоновое состояние: прогрессирующая беременность 32-33 недель.

Сопутствующие заболевания: Наследственная тромбофилия с мутацией генов: F5GA гетерозигота, фибриноген гетерозигота, гомоцистеин, интеграция L2 гетерозигота. Lues в анамнезе. Серологический рубец. Анемический синдром.

Операции и манипуляции: декомпрессивная трепанация черепа в правой лобно-височно-теменно-затылочной области, расширяющая пластика ТМО аутонадкостницей, имплантация костного лоскута под кожу бедра справа.

Родоразрешение путем операции кесарево сечение в сроке беременности 32-33 нед. Экстирпация матки, двусторонняя сальпингэктомия. Санация дренирование.

Клинический случай 2, демонстрирующий первичное выявление РМЖ как вероятной причины инсульта, ассоциированного с беременностью.

Беременная В., 33 лет, роды вторые от второй беременности. Наследственность, экстрагенитальный, акушерский и гинекологический анамнезы без особенностей. Настоящая беременность вторая, роды предстояли вторые. В настоящую беременность регулярно наблюдалась акушером гинекологом. В 30 недель беременности впервые появились умеренные распирающие головные боли, интенсивность которых нарастала, появилась дезориентация, заторможенность, нарушение речи. Немедленно доставлена в Перинатальный центр, где выявлен тромбоз поперечных и правого сигмовидного синуса с очагами вторичной ишемии левой височно-затылочной и правой затылочной областей с синдромом внутричерепной гипертензии, лёгкими мнестико-апраксиями расстройствами, эмоционально-волевой неустойчивостью. По данным кардиотокографии определены признаки прогрессивно нарастающей гипоксии плода. В интересах плода родоразрешена путем операции КС, извлечен живой плод с признаками недоношенности с удовлетворительной оценкой по

шкале Апгар. Интраоперационно впервые обнаружено солидное включение в тканях одного из яичников. Сито! Произведено гистологическое исследование: диагностирован метастаз рака молочной железы. В дальнейшем был установлен диагноз рака молочной железы с метастазами в печень, легкие, головной мозг, лимфатические узлы средостения, в почки, надпочечники, лимфатические узлы брюшной полости, яичники, T2N1M1.

Таким образом, в настоящем исследовании установлено, что ОНМК, ассоциированные с беременностью, могут быть результатом уникального сочетания не акушерской (внутричерепной сосудистой, экстрагенитальной, онкологической и др.) патологии и беременности. Мы можем только предполагать, что изменений в организме пациенток, прогрессивно нарастающие по степени выраженности с увеличением срока беременности, могут являться триггерами ОНМК. Патогенетические механизмы ОНМК при различных причинах могут быть уникальными, что невозможно доказать или опровергнуть в рамках настоящего исследования. Полученные результаты демонстрируют крайнюю степень сложности прогнозировать ОНМК с высокой долей вероятности, тем более при отсутствии прекоцепционного консультирования у 100% пациенток.

Установлено, что хронический вирусный гепатит «С» минимальной степени активности при развитии ОНМК, ассоциированного с беременностью, сопряжен с повышением относительного риска инсульта в сравнении с риском ТИА ($\chi^2=5,424$, $p=0,02$; OR=3,394 (95% CI 1,115-10,335), $p=0,032$).

3.2. Особенности течения настоящей беременности

При сравнительной оценке особенностей течения беременности (Таблица 2.4) пациенток с инсультом и ТИА выяснилось, что у всех беременность наступила при отсутствии прекоцепционной подготовки. Основными осложнениями I-II триместра явились угрожающий выкидыш и железодефицитная анемия (ЖДА). Ни в одном случае угроза выкидыша не являлась показанием

для госпитализации в стационар. ЖДА была легкой степени, уровень гемоглобина в среднем составил $102,58 \pm 0,98$ (Me=101; Min-Max 98-108) г/л. ЖДА в I триместре беременности была выявлена только у 18,18% пациенток с инсультом. Достоверного отличия в уровне гемоглобина для пациенток с инсультом и ТИА выявлено не было ($104,0 \pm 3,27$ г/л и $100,6 \pm 2,7$ г/л соответственно, $p=0,09$).

III триместр беременности осложнился гестационной артериальной гипертензией только у 18,18% пациенток с инсультом.

Несмотря на то, что частота выявленных осложнений (Таблица 3.6) была выше у пациенток с инсультом, она была сопоставима с аналогичной частотой при ТИА.

Таблица 3.6. – Особенности осложнений настоящей беременности по триместрам у пациенток с ОНМК, ассоциированными с беременностью (основная группа)

Параметр	Все (n=27)	Инсульт (n=11)	ТИА (n=16)	Достоверность отличий, p
I триместр беременности				
Угроза невынашивания, n (%)	9 (33,33%)	4 (36,36%)	5 (31,25%)	$p=0,79$
ЖДА, n (%)	2 (7,41%)	2 (18,18%)	0	-
II триместр беременности				
Угроза невынашивания, n (%)	5 (18,52%)	2 (18,18%)	3 (18,75%)	$p=0,97$
ЖДА, n (%)	12 (44,44%)	5 (45,46%)	7 (43,75%)	$p=0,93$
III триместр беременности				
Маловодие, n (%)	7 (25,93%)	3 (27,27%)	4 (25%)	$p=0,9$
ИАЖ, $M \pm m$	$7,04 \pm 0,57$	$7,09 \pm 0,61$	$6,88 \pm 0,49$	$p=0,53$
Нарушение маточно-плацентарной гемодинамики	19 (70,37%)	8 (72,73%)	11 (68,75%)	$p=0,83$

Параметр	Все (n=27)	Инсульт (n=11)	ТИА (n=16)	Достовер- ность от- личий, p
СДО маточных артерий от ОНМК до ОНМК, $M \pm m$	2,5 $\pm$ 0,11	2,51 $\pm$ 0,13	2,48 $\pm$ 0,08	p=0,67
СДО артерии пуповины от ОНМК до ОНМК, $M \pm m$	3,35 $\pm$ 0,09	3,39$\pm$0,08	3,26 $\pm$ 0,05	p=0,002
ПЭ умеренная, n (%)	5 (18,52%)	3 (27,27%)	2 (12,5%)	p=0,35
ЖДА, n (%)	9 (33,33%)	4 (36,36%)	5 (31,25%)	p=0,79
Гестационная АГ, n (%)	2 (7,41%)	2 (18,18%)	0	-

В III триместре беременности гестационная артериальная гипертензия (АГ) была выявлена только у 18,18% пациенток с инсультом. Хроническая плацентарная недостаточностью диагностирована так же у сопоставимого числа пациенток с инсультом и ТИА. ИАЖ, показатели систоло-диастолического отношения (СДО) кровотока в маточных артериях значительно не отличались. Отметим, что значения 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 (Рисунок 3.4).

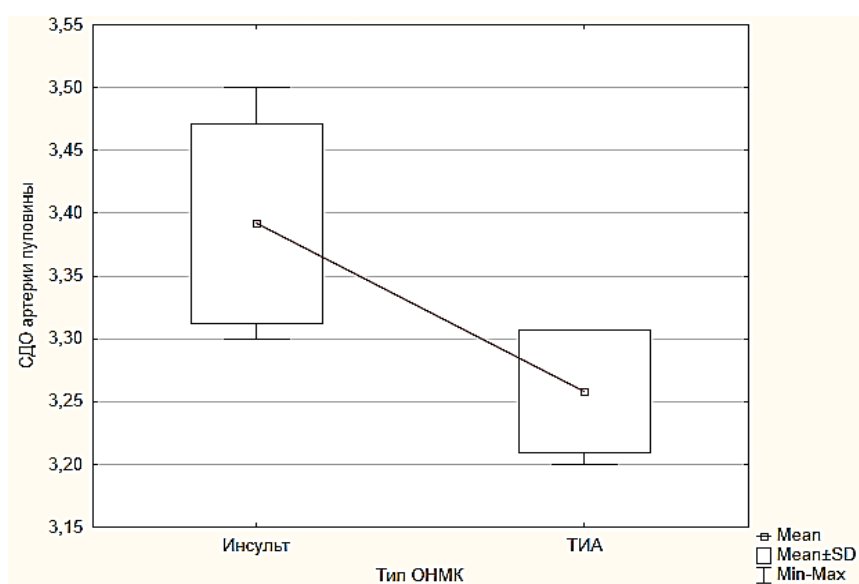


Рисунок 3.4. – Сравнение показателей доплерометрии артерии пуповины в III триместре беременности до ОНМК

Учитывая достоверное отличие показателей доплерометрии артерии пуповины в III триместре беременности до ОНМК у пациенток с инсультом и ТИА, было рассчитано уравнение логистической регрессии ($\chi^2=13,35$ $p=0,0003$, точность прогноза для инсульта=100%, для ТИА=50%) как модель прогнозирования исхода ОНМК, ассоциированного с беременностью, в инсульт (при $y>0,5$) или ТИА (при $y<0,5$) (Рисунок 3.5):

$y=\exp(-605,3417203704+(183,52377752271)*x)/(1+\exp(-605,3417203704+(183,52377752271)*x))$, где x – показатель доплерометрии артерии пуповины в III триместре беременности до ОНМК.

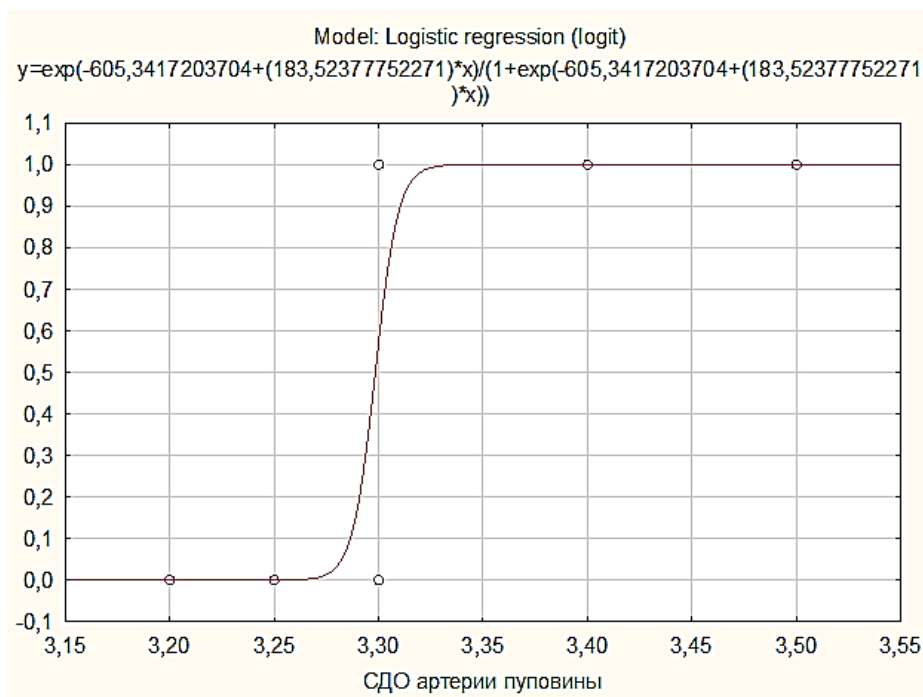


Рисунок 3.5. – Модель логистической регрессии, основанная на показателе доплерометрии артерии пуповины в III триместре беременности до ОНМК у пациенток с инсультом и ТИА. При $y>0,5$ – вероятен риск инсульта, при $y<0,5$ – вероятен риск ТИА. Точка отсечения=3,3 у.е.

Учитывая ОНМК, ассоциированное с беременностью, нами были проанализированы показатели артериального давления, установленные по сведениям медицинской документации (амбулаторная карта ведения беременных,

осмотр врача «Скорой медицинской помощи»), при поступлении в стационар с ОНМК (Таблица 3.7). Мы ожидали, что для пациенток с ОНМК показатели либо систолического (АДсист), либо диастолического артериального давления (АДдиаст) будут значительно превышать нормальные значения. Оказалось, что максимальные значения АДсист не превышали 150 мм.рт.ст, АДдиаст – 120 мм рт.ст. Средние значения АДсист не превышали 130 мм.рт.ст., АДдиаст – 90 мм.рт.ст. Достоверного отличия в средних уровнях АД у пациенток с инсультом и ТИА выявлено не было.

Таблица 3.7. – Значения артериального давления у пациенток с ОНМК, ассоциированными с беременностью (основная группа)

Параметр	Все	Инсульт	ТИА	p
	M± SD (95% CI SD)	M± SD (95% CI SD)	M± SD (95% CI SD)	
АДсист (max)	127,96±18,20 (14,33-24,94)	130,0±19,87 (13,89-34,88)	126,56±17,49 (12,92-27,06)	p=0,64
АДдиаст (max)	80,37±13,72 (10,81-18,81)	80,0±14,14 (9,88-24,82)	80,63±13,89 (10,26-21,5)	p=0,91
АДсист (исх.)	108,15±9,62 (7,58-13,19)	109,09±10,44 (7,3-18,33)	107,50±9,31 (6,88-14,41)	p=0,68
АДдиаст (исх.)	70,0±6,2 (4,88-8,50)	70,91±7,01 (4,9-12,3)	69,38±5,74 (4,24-8,88)	p=0,54

Нами был проведен анализ показателей биохимического анализа крови, произведенных за время наблюдения от момента поступления в стационар с ОНМК до родоразрешения (Таблица 3.8).

Таблица 3.8. – Показатели биохимического анализа крови у пациенток с ОНМК, ассоциированными с беременностью (основная группа)

Параметр	Все	Инсульт	ТИА	p
	M±SD (95% CI SD)	M±SD (95% CI SD)	M±SD (95% CI SD)	
Фибриноген (max) до родоразрешения	4,79±0,63 (0,50-0,87)	5,24±0,50 (0,35-0,88)	4,48±0,53 (0,39-0,82)	0,001

Параметр	Все	Инсульт	ТИА	p
	M±SD (95% CI SD)	M±SD (95% CI SD)	M±SD (95% CI SD)	
Фибриноген (max) после родоразрешения (1-3 сутки)	5,72±0,58 (0,46-0,80)	5,75±0,59 (0,41-1,04)	5,69±0,60 (0,44-0,92)	0,80
Фибриноген (min) до родоразрешения	4,9±0,47 (0,37-0,65)	4,91±0,49 (0,34-0,85)	4,89±0,48 (0,35-0,74)	0,91
Фибриноген (min) после родоразрешения (1-3 сутки)	4,83±0,55 (0,43-0,75)	4,86±0,54 (0,37-0,94)	4,81±0,57 (0,42-0,88)	0,79
АЧТВ до родоразрешения	29,71±4,06 (3,20-5,56)	29,27±3,52 (2,46-6,19)	30,01±4,48 (3,31-6,93)	0,65
АЧТВ после родов (3-4 сутки)	42,23±31,78 (25,03-43,55)	45,15±35,50 (24,8-62,3)	40,22±30,0 (22,16-46,43)	0,70
РФМК (max) до родоразрешения	27,11±1,5 (1,18-2,06)	26,91±1,64 (1,15-2,88)	27,25±1,44 (1,06-2,22)	0,57
РФМК (min) до родоразрешения	16,96±5,62 (4,43-7,70)	17,18±6,32 (4,42-11,09)	16,81±5,29 (3,91-8,19)	0,87
Гемоглобин (г/л) до родоразрешения	39,08±45,6 (35,91-62,49)	36,95±45,88 (32,06-80,51)	40,55±46,85 (34,61-72,51)	0,84
Тромбоциты до родоразрешения	230,52±65,96 (51,94-90,39)	219,9±58,801 (41,09-103,19)	237,81±71,39 (52,74-110,49)	0,50
Креатинин (до родоразрешения)	57,42±12,46 (9,81-17,07)	56,11±11,53 (8,05-20,23)	58,33±13,35 (9,86-20,67)	0,66
Мочевина до родоразрешения	5,18±0,99 (0,78-1,35)	5,14±1,02 (0,72-1,8)	5,21±0,99 (0,73-1,54)	0,85
Клиренс креатинина до родоразрешения	217,0±60,94 (40,29-124,02)	217±65,82 (37,29-245,41)	217,0±65,82 (37,29-245,41)	1,00
Лактат до родоразрешения	2,46±0,41 (0,31-0,6)	2,45±0,42 (0,28-0,85)	2,47±0,42 (0,29-0,74)	0,91
ЛДГ до родоразрешения	271,75±83,89 (63,39-124,06)	279,3±92,07 (60,87-187,39)	266,25±81,57 (57,0-143,16)	0,75
ГГТ до родоразрешения	51,04±4,04 (3,05-5,98)	50,98±4,11 (2,72-8,37)	51,08±4,19 (2,93-7,36)	0,96
ЩФ до родоразрешения	184,8±50,97 (40,14-69,84)	187,02±56,03 (39,15-98,32)	183,27±49,03 (36,22-75,88)	0,86
Альбумин до родоразрешения	28,45±2,84 (2,20-4,02)	28,61±3,17 (2,14-6,08)	28,35±2,72 (1,97-4,38)	0,84

Параметр	Все	Инсульт	ТИА	p
	M±SD (95% CI SD)	M±SD (95% CI SD)	M±SD (95% CI SD)	
Общий белок до родоразрешения	51,4±2,62 (2,07-3,60)	51,54±2,81 (1,96-4,92)	51,31±2,58 (1,91-4,0)	0,83
АЛТ до родоразрешения	27,37±22,8 (17,96-31,25)	29,25±25,47 (17,79-44,69)	26,08±21,56 (15,92-33,36)	0,73
АСТ до родоразрешения	36,39±42,94 (33,82-58,85)	40,73±47,79 (33,39-83,87)	33,41±40,63 (30,01-62,88)	0,67

Из всех биохимических показателей крови, отражающих функцию почек, печени, свертывающей системы пациенток, достоверным отличием для пациенток с инсультом и ТИА характеризовался максимальный уровень фибриногена, определяемый в период от ОНМК до родоразрешения (Рисунок 3.6) ($5,24 \pm 0,5$ и $4,48 \pm 0,53$ соответственно, $p=0,001$). Диапазон показателей фибриногена крови до родоразрешения составлял 3,6–5,6 г/л.

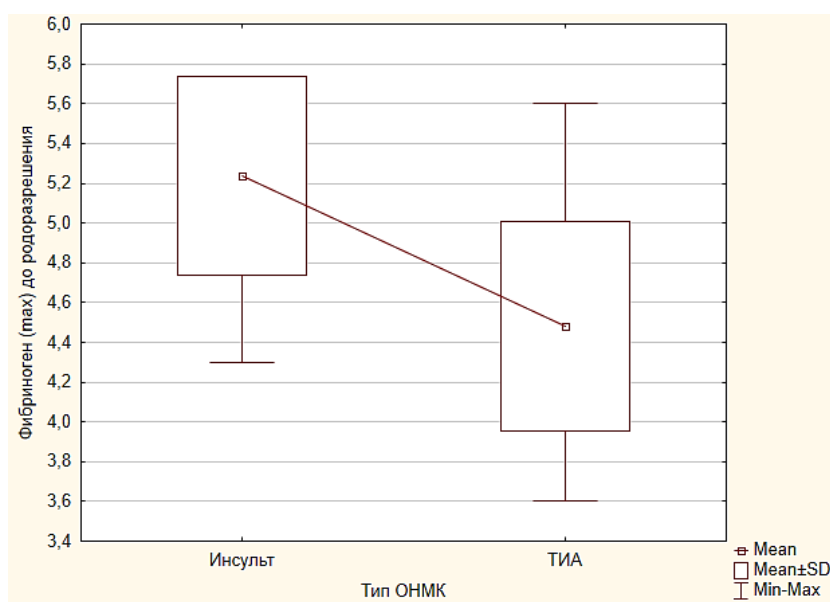


Рисунок 3.6. – Сравнение показателей максимального уровня фибриногена крови до родоразрешения у пациенток с инсультом и ТИА

Учитывая достоверное отличие максимального уровня фибриногена крови до родоразрешения у пациенток с инсультом и ТИА, нами на основании бинарных значений было рассчитано уравнение логистической регрессии ($\chi^2=11,22$ $p=0,0008$; ОШ=31,5, точность прогноза=85,19%, для инсульта=81,82%, для ТИА=87,5%), представляющее модель прогнозирования вероятности исхода ОНМК, ассоциированного с беременностью, в инсульт (при $y>0,5$) или ТИА (при $y<0,5$) на основании данного параметра (Рисунок 3.7):

$y = \exp(-13,60511111236 + (2,7104811301878) \cdot x) / (1 + \exp(-13,60511111236 + (2,7104811301878) \cdot x))$, где x – уровня фибриногена.

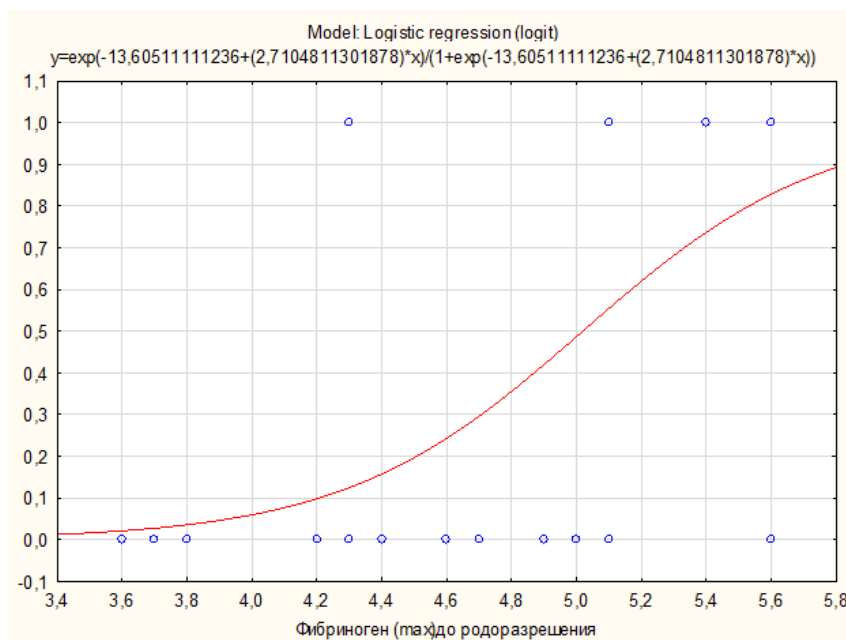


Рисунок 3.7. – Модель логистической регрессии, основанная на показателе максимального уровня фибриногена крови до родоразрешения у пациенток с инсультом и ТИА. При $y > 0,5$ – вероятен риск инсульта, при $y < 0,5$ – вероятен риск ТИА. Точка отсечения=5,0 г/л.

При оценке и сравнении срока беременности, при котором произошел инсульт и ТИА, достоверного отличия не выявлено: $36,31 \pm 3,33$ vs. $37,69 \pm 1,71$, $>0,05$ (Таблица 3.9). Средний срок беременности, при котором произошло

ОНМК составил $37,0 \pm 2,65$ недель. Только у одной пациентки ($n=1$, 4%) ОНМК произошло в послеродовом периоде – на 9-е сутки (Рисунок 3.8, а).

Таблица 3.9 – Гестационный период (беременность или послеродовый период) при котором произошло ОНМК, ассоциированного с беременностью

Параметр	ОНМК (Все)	Инсульт ($n=11$)	ТИА ($n=16$)	p
	M $\pm$ SD (95% CI SD)	M $\pm$ SD (95% CI SD)	M $\pm$ SD (95% CI SD)	
Срок беременности	$37,0 \pm 2,65$ (1,96-4,10)	$36,31 \pm 3,33$ (2,20-6,77)	$37,69 \pm 1,71$ (1,13-3,48)	$p=0,32$
Сутки после родов	9	9	нет	нет

Основными жалобами пациенток, относящимися к симптоматике ОНМК, являлись онемение конечностей, неловкость в конечностях, замедление речи, слабость в конечностях, умеренные распирающие головные боли, с постепенным нарастанием интенсивности болей, дезориентация, заторможенность, нарушение речи. У 37,04% ($n=10$) пациенток с ОНМК произошло на фоне полного благополучия. У 17% пациенток при ОНМК, ассоциированного с беременностью, общее состояние было оценено, как относительно удовлетворительное. Только у 33% пациенток общее состояние было расценено, как тяжелое (Рисунок 3.8, б).

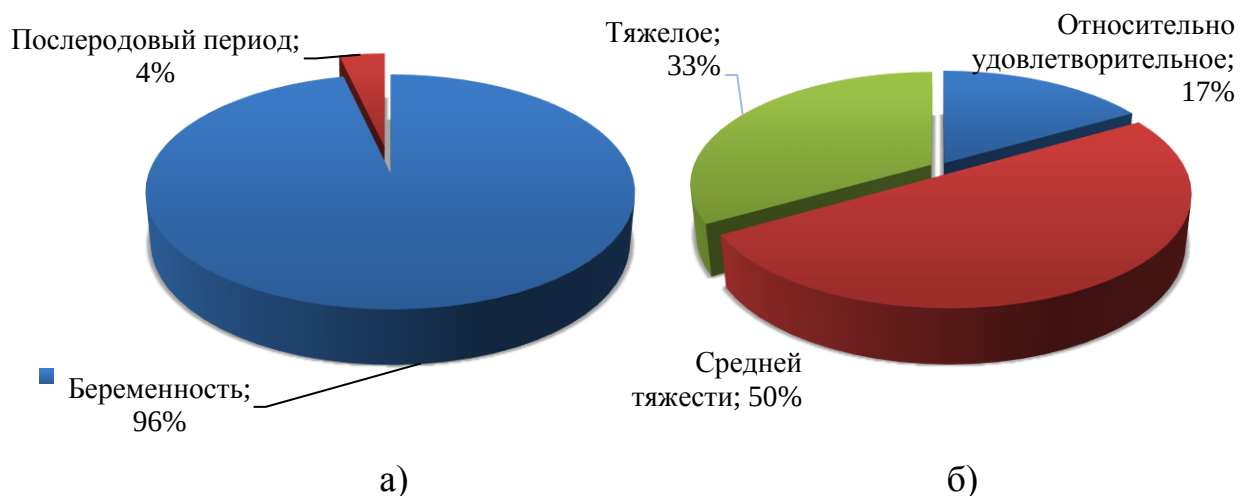


Рисунок 3.8. – Гестационный период, осложненный ОНМК (а) и степень тяжести пациенток (б).

В настоящем исследовании было установлено, что от появления первых жалоб, относящихся к симптоматике ОНМК, до обращения пациенткой к специалисту могло пройти до 14 дней (Рисунок 3.9).

В отличие от пациенток с ТИА, которые при появлении описанных выше жалоб в абсолютном числе обращались к специалисту в течение первых суток, 36% пациенток с инсультом обращались на вторые сутки (9%), пятые (9%), девятые (9%), четырнадцатые (9%) сутки (Рисунок 3.10).



Рисунок 3.9 – Интервал от появления жалоб ОНМК, ассоциированного с беременностью, до обращения к специалисту у пациенток с ТИА, сутки

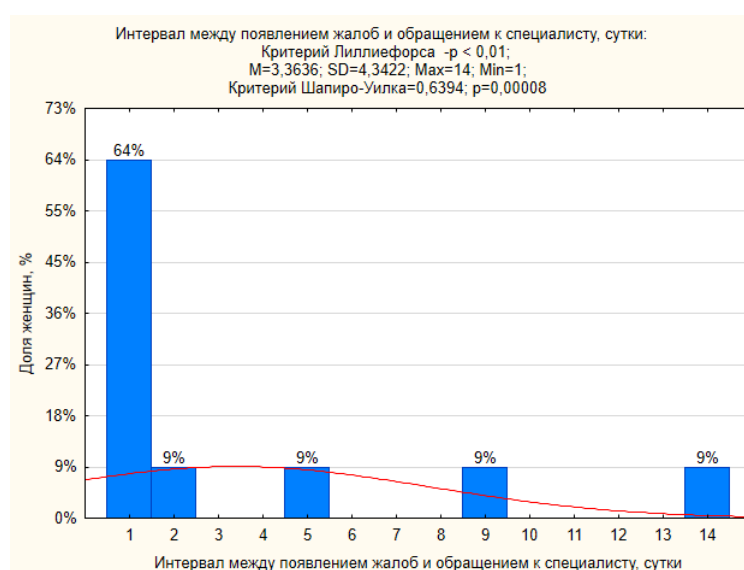


Рисунок 3.10 – Интервал от появления жалоб, характерных для ОНМК до обращения к специалисту у пациенток с инсультом, сутки

Таким образом, для инсульта, ассоциированного с беременностью, в отличие от ТИА был характерный более длительный интервал от появления жалоб ОНМК до обращения к специалисту: $3,36 \pm 4,34$ и 1,0 суток соответственно ($p=0,04$). Была получена модель математического прогноза (уравнение логистической регрессии), позволяющее оценивать вероятность развития инсульта ($y>0,05$) или ТИА ($y<0,05$) ($\chi^2=8,0$ $p=0,0047$; точность оценки прогноза для ТИА=100%, для инсульта=36,36%) (Рисунок 3.11):

$$y = \exp(-3,710027153197 + (2,9114647924833) * x) / (1 + \exp(-3,710027153197 + (2,9114647924833) * x)) \quad (\text{Рисунок 3.11})$$

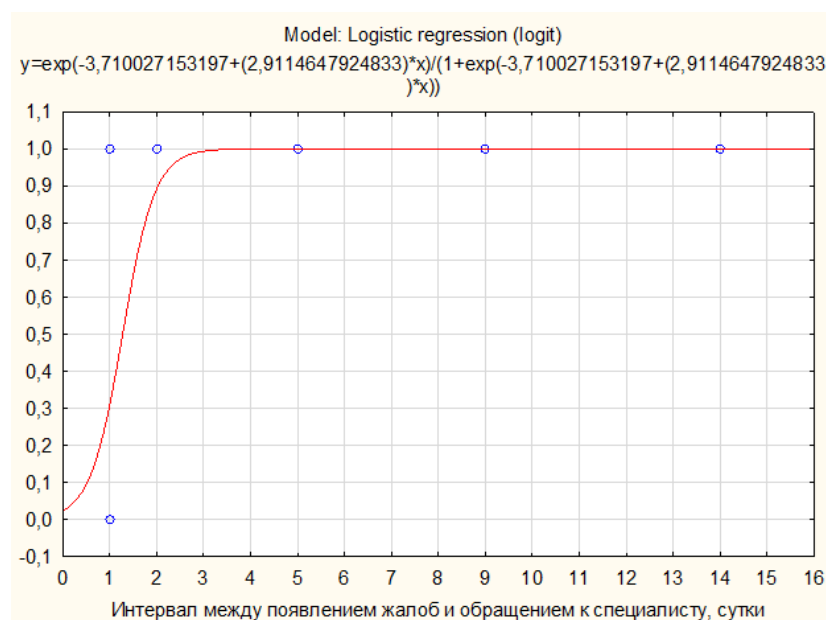


Рисунок 3.11 - Модель логистической регрессии, основанная на длительности интервал от появления жалоб ОНМК до обращения к специалисту у пациентов с инсультом и ТИА. При $y > 0,5$ – вероятен риск инсульта, при $y < 0,5$ – вероятен риск ТИА. Точка отсечения=1,0 сутки

Таким образом, были установлены 3 достоверных параметра (предиктора), отличающими (дискриминирующие) особенности течения беременности, осложненной инсультом или ТИА: 1) интервал от появления жалоб, характерных для инсульта, ассоциированного с беременностью, до обращения к специалисту, сутки; 2) максимальный уровень фибриногена крови в период от

ОНМК до родоразрешения; 3) систоло-диастолическое отношение кривых скоростей кровотока в артерии пуповины в III триместре беременности до ОНМК. Были показаны профили предикторных значения данных показателей (Таблица 3.10).

Таблица 3.10– Профили достоверных предикторов, отличающие беременность, осложненную инсультом или ТИА

Тип ОНМК	Предикторные значения		
	Интервал от появления жалоб ОНМК до обращения к специалисту, сутки	Фибриноген (max) до родоразрешения, г/л	СДО артерии пуповины от ОНМК до родоразрешения, у.е.
Инсульт	3,36 (95%PI 1,66 - 5,07)	5,24 (95%PI 4,92 - 5,56)	3,39 (95%PI 3,23 - 3,55)
ТИА	1 (95%PI -0,41- 2,41)	4,48 (95%PI 4,22 - 4,75)	3,26 (95%PI 3,095 - 3,42)

Примечание: PI - Predictive Index

На рисунке 3.12 отображены профили желательности достоверных предикторов, отличающих беременность, осложненную инсультом или ТИА.

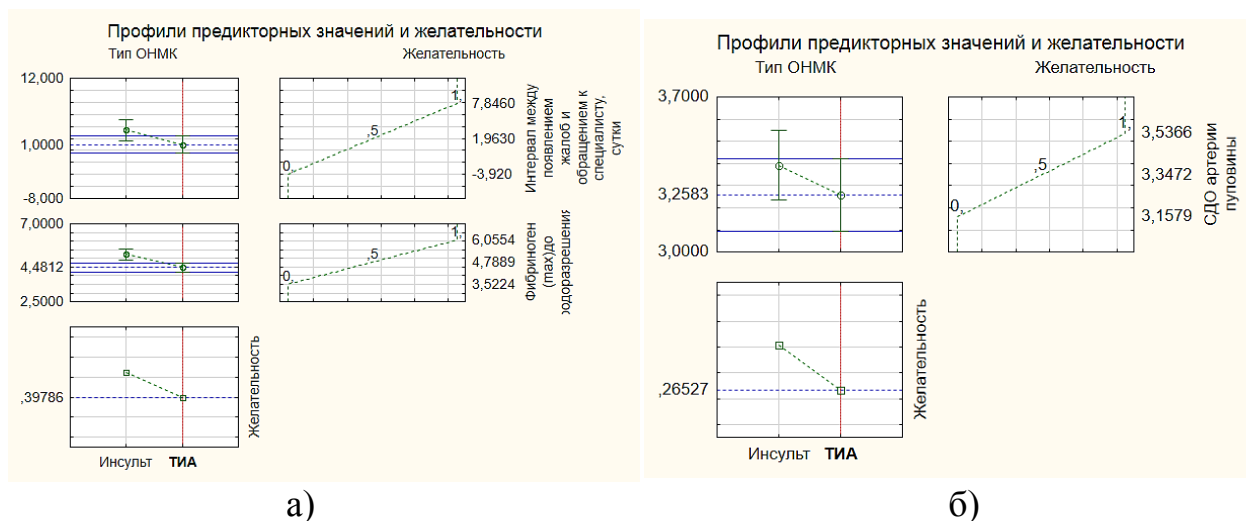


Рисунок 3.12–Сравнительные профили желательности основных материнских (а) и плодовых (б) предикторов при инсульте или ТИА, ассоциированных с беременностью

Нами был проведен дискриминантный анализ, позволяющий классифицировать предикторы, отличающих беременность, осложненную инсультом или ТИА (Таблица 3.11). Получены дискриминационные уравнения, позволяющие на основании одного из предикторов прогнозировать исход ассоциированного с беременностью ОНМК – инсульт или ТИА.

Таблица 3.11. – Дискриминация (разделение) предикторов исхода ассоциированного с беременностью ОНМК (инсульта или ТИА). Уравнения дискриминантной функции.

Предиктор (переменная)	Группы сравнения для дискриминантного уравнения	
	Инсульт	ТИА
Интервал между появлением жалоб и обращением к специалисту, сутки	Лямбда Уилкса =1,0, Частичная Лямбда Уилкса =0,84, p=0,04	
Коэффициент	0,446	0,132594
Константа	-1,64803	-0,58955
Фибриноген (max) до родоразрешения	Лямбда Уилкса =1,0, Частичная Лямбда Уилкса =0,64, p=0,001	
Коэффициент	19,51	16,6966
Константа	-51,9788	-37,934
СДО артерии пуповины в III триместре беременности от ОНМК до родоразрешения	Лямбда Уилкса =1,0, Частичная Лямбда Уилкса =0,53, p=0,002	
Коэффициент	667,90	641,64
Константа	-1133,05	-1046,44

Пример расчёта классификационного балла (N) дискриминантного уравнения.

Если интервал между появлением жалоб и обращением к специалисту=6 суток, $N_{\text{для инсульта}} = 0,446 \cdot 6 - 1,64803 = 1,02797$, $N_{\text{для ТИА}} = 0,132594 \cdot 6 - 0,58955 = 0,206014$. $1,02797 > 0,206014$, значит для интервала между появлением при беременности жалоб, характерных для ОНМК, и обращением к специалисту, равным 6 суток, вероятен риск инсульта.

Родоразрешение путем кесарева сечения было произведено у 51,85% пациенток с ОНМК (Таблица 3.12). Кесарево сечение значительно чаще производилось у пациенток с инсультами, чем с ТИА (81,82% и 18,75% соответственно, $p=0,0015$) (Таблица 2.10). Значим, относительный риск родоразрешения путем операции кесарева сечения у пациенток с инсультами в сравнении с ТИА составил $OR=4,36$ (95% ДИ 1.516-12.562), $p=0,006$.

Таблица 3.12 – Метод родоразрешения пациенток с ОНМК, ассоциированного с беременностью

Метод	ОНМК (Все)	Инсульт	ТИА	p
	n (%)	n/%	n/%	
Кесарево сечение, n (%)	14 (51,85%)	9 (81,82%)	3 (18,75%)	$p=0,002$
Кровопотеря, мл (M $\pm$ SD)	574,77 $\pm$ 63,74	569,7 $\pm$ 63,36	577,94 $\pm$ 65,84	$p=0,75$
Роды вагинальные, n (%)	13 (48,15%)	2 (18,18%)	13 (81,25%)	$p=0,002$
Кровопотеря, мл (M $\pm$ SD)	251,85 $\pm$ 35,31	254,55 $\pm$ 35,03	250 $\pm$ 36,52	$p=0,75$

При оценке кровопотери при родоразрешении как путем кесарева сечения, так и естественным способом, было сопоставимо для пациенток с инсультами и ТИА (Рисунок 3.13).

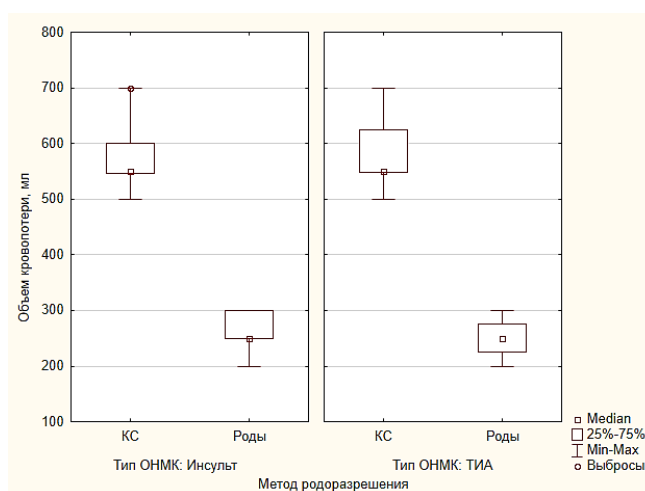


Рисунок 3.13 – Кровопотеря при родоразрешении у пациенток с ОНМК.

Несмотря на то, что согласно задачам настоящего исследования, у пациенток с ОНМК не подразумевалась оценка особенностей послеродового периода. Отметим только, что послеродовый период у 96,3% (n=26) пациенток с ОНМК, ассоциированными с беременностью, протекал соответственно суткам послеродового или послеоперационного периода без значимых акушерских осложнений. Ни у одной пациентки не диагностирована субинволюция матки, лохиометра, позднее послеродовое кровотечение.

У одной родильницы ишемический инсульт произошел на 9-е сутки послеродового периода.

Клинический случай

Родильница Б., 38 лет, поступила экстренно в первичное сосудистое отделение ККБ№2. Жалобы на выраженную головную боль, слабость, отсутствие движений в левых конечностях.

Из анамнеза: на 9-е сутки после пятых родов (преждевременных на 35-й неделе), после которых была выписана домой в удовлетворительном состоянии, появилась головная боль, слабость левых конечностей. Была вызвана бригада «Скорой помощи», которая доставила пациентку в районную больницу с диагнозом: ОНМК в бассейне правой среднемозговой артерии (ПСМА), выполнено КТ головного мозга, очаг ишемии не найден. Для дальнейшего обследования санитарной авиацией маршрутизирована в первичное сосудистое отделение ККБ№2. Минувя приёмное отделение транспортирована в кабинет КТ, выявлен синдром гипертензивной артерии справа. Учитывая тяжесть состояния, госпитализирована в АРО-4.

Неврологический статус: Оглушение по шкале Глазго 11 баллов. На осмотр открывает глаза, инструкции выполняет после неоднократного повторения. Моторная дизартрия. Зрачки Д=S, ФЗР сохранены. Парез взора влево. Сглажена левая носогубная складка. Язык в полости рта по срединной линии. Глоточные и нёбные рефлексы сохранены. Сила в левых конечностях снижена до 0 баллов, в правых – 5 баллов. Тонус в левых конечностях снижен. Сухожильные рефлексы S<D. (+) аксиальные рефлексы. Менингеальных знаков

нет. Исследование в позе Ромберга не проводилось в связи с тяжестью состояния. Функцию тазовых органов контролирует.

Клинический диагноз: Тромбоз правой внутренней сонной артерии с формированием очага ишемии в правых средней и задней мозговых артерий, острый период, левосторонняя гемиплегия. Гипертоническая болезнь 3 ст., риск 4, ХСН 1 ст. 9-е сутки после пятых преждевременных родов.

Проведено обследование: УЗИ брахицефальных артерий, ЭХО-КГ, УЗИ матки и придатков, КТ-головного мозга, дуплексное сканирование экстракраниального отдела брахицефальных артерий; дуплексное сканирование вен; ЭХО-КГ с цветным картированием; КТ головы с контрастированием структур головного мозга; оценка гемостаза, электролитов крови. Осмотрена ангиохирургом, диагностирован пристеночный тромбоз внутренней сонной артерии справа со стенозом 70%, сосудисто-мозговая недостаточность 4 ст.

На 2-е сутки отмечено ухудшение состояния, переведена на ИВЛ. В дальнейшем состояние прогрессивно ухудшалось, на 7-е сутки после неэффективных реанимационных мероприятий зафиксирован фатальный исход.

Таким образом, на основании проведенного исследования были дифференцированы особенности гестации, ассоциированные с ОНМК (инсультом и ТИА).

Достоверных отличий в показателях возраста, ИМТ, числа беременностей и родов в анамнезе, сроке беременности при 1-й явке на учёт в ЖК, особенностях гинекологического, наследственного анамнеза выявлено не было.

При анализе экстрагенитального анамнеза установлено, что для хронического вирусного гепатита «С» минимальной степени активности относительный риск инсульта значительно выше, чем риск ТИА (ОР=3,394 (95% CI 1,115-10.33)).

Объективными параметрами, дифференцирующими вероятный риск инсульта или ТИА, ассоциированного с беременностью, являются: более длительный интервал от появления характерных жалоб, до обращения к специа-

листу ($3,36 \pm 4,34$ и $1,0$ суток соответственно, $p=0,04$; дифференцирующее значение - 1 сутки); максимальный уровень фибриногена крови в период от ОНМК до родоразрешения ($5,24 \pm 0,5$ и $4,48 \pm 0,53$ соответственно, $p=0,001$, дифференцирующее значение - 5 г/л); систоло-диастолическое отношение кривых скоростей кровотока в артерии пуповины в III триместре беременности до ОНМК ($3,39 \pm 0,08$ и $3,26 \pm 0,05$ у.е. соответственно, $p=0,002$, дифференцирующее значение - 3,3 у.е.).

Относительный риск родоразрешения путем кесарева сечения значительно выше при инсульте, чем при ТИА (ОР=4,36 (95% CI 1,52-12,56)).

ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ГЕСТАЦИИ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ, ОСЛОЖНЕННОЙ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭЦЕФАЛОПАТИЕЙ (ГРУППА СРАВНЕНИЯ)

Согласно поставленным задачам были оценены общеклинические особенности пациенток с ПЭ, осложненной ДЦЭ.

При анализе общих характеристик (возраста и ИМТ пациенток, возраста ее мужа) достоверных отличий установлено не было выявлено (Таблица 4.1).

Таблица 4.1 – Общеклиническая характеристика пациенток с ДЦЭ

Параметр	ДЦЭ есть				ДЦЭ нет (n=34)	p
	Ст. I (n=84)	Ст. II (n=62)	Ст. III (n=24)	Все (n=170)		
	M±SD (95% CI SD)					
Возраст	31,92±7,33 (5,19-12,44)	29,85±6,7 6 (5,14-9,88)	30,22±8,8 7 (5,99-17,00)	30,54±7,28 (5,98-9,32)	30,35±5,54 (4,42-7,40)	KW-H = 0,2667; p = 0,9662
Прегестационный ИМТ	32,90±6,06 (4,30-10,30)	32,15±6,5 3 (4,96-9,53)	29,71±3,3 9 (2,29-6,49)	31,83±5,84 (4,79-7,47)	31,82±7,41 (5,92-9,91)	KW-H = 1,3065; p = 0,7276
Возраст мужа	32,78±5,43 (3,67-10,40)	33,06±5,9 9 (4,49-8,97)	30,00±8,2 7 (5,16-20,28)	32,42±6,20 (4,99-8,20)	33,00±6,56 (5,16-8,99)	KW-H = 1,7831; p = 0,6186
Число с/выкидышей	нет	0,29±0,61 (0,44-0,98)	нет	0,27±0,59 (0,43-0,94)	0,71±0,95 (0,61-2,09)	нет
Срок беременности при с/выкидыше (max)	нет	6,67±0,58 (0,30-3,63)	нет	6,67±0,58 (0,30-3,63)	11,50±4,95 (2,21-7,95)	нет
Число искусственных абортов	1,18±1,60 (1,12-2,81)	0,32±0,75 (0,57-1,11)	0,50±0,93 (0,61-1,88)	0,61±1,13 (0,92-1,46)	0,70±1,46 (1,15-2,00)	KW-H = 2,7532; p = 0,4313

Роды по счету	1,67±0,49 (0,35-0,84)	2,00±0,97 (0,74-1,42)	1,33±0,50 (0,34-0,96)	1,76±0,80 (0,66-1,02)	1,50±0,63 (0,50-0,85)	KW-H = 5,4906; p = 0,1392
Беременность по счету	2,92±1,56 (1,11-2,66)	2,65±1,50 (1,14-2,19)	2,00±1,50 (1,01-2,87)	2,59±1,52 (1,24-1,94)	2,42±1,96 (1,57-2,620)	KW-H = 3,0966; p = 0,3770
Срок беременности при 1-й явке на учёт в ЖК	10,92±2,15 (1,52-3,65)	10,32±6,48 (4,90-9,58)	10,67±4,95 (3,34-9,48)	10,58±5,08 (4,16-6,52)	9,29±4,28 (3,42-5,71)	KW-H = 6,6174; p = 0,0851

При анализе особенностей репродуктивного анамнеза пациенток с ДЦЭ различной степени и ее отсутствием выяснилось, что достоверного отличия в числе беременностей и родов в анамнезе установлено не было. Срок беременности при 1-й явке в женскую консультацию на учет по беременности был также сопоставим. Самопроизвольные выкидыши были в анамнезе только у пациенток с ДЦЭ II ст. и у пациенток без ДЦЭ, число которых, срок беременности при выкидыше были сопоставимы.

В перспективе поиска факторов риска гестационного обусловленной ДЦЭ, представляло интерес наличие предыдущих беременностей, осложненных ПЭ. Оказалось, что 58,33% пациенток с ДЦЭ III ст. и 47,06% пациенток без ДЦЭ были первобеременными ($p=0,4$) (Рисунок 4.1).

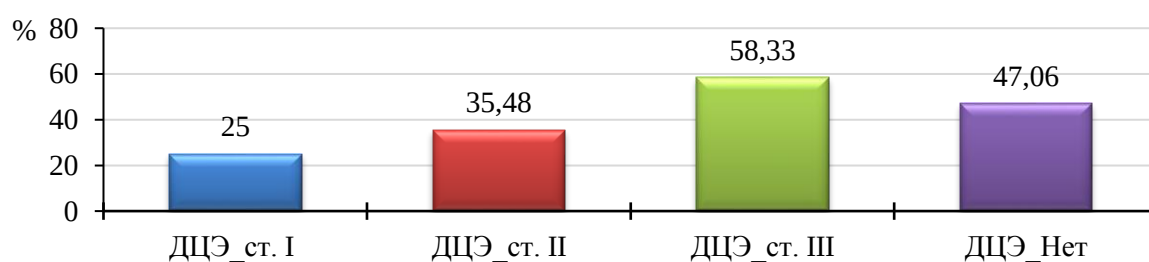


Рисунок 4.1. – Доля первобеременных пациенток с ПЭ, осложненной ДЦЭ или нет

При оценке числа родов в анамнезе установлено, что нормальность распределения значений была только у пациенток с ДЦЭ I ст. (Рисунок 4.2), и

число беременностей в анамнезе составляло от 0 до 5. У пациенток с ДЦЭ II-III ст. и без ДЦЭ преобладали пациентки с числом беременностей в анамнезе от 0 до 3.

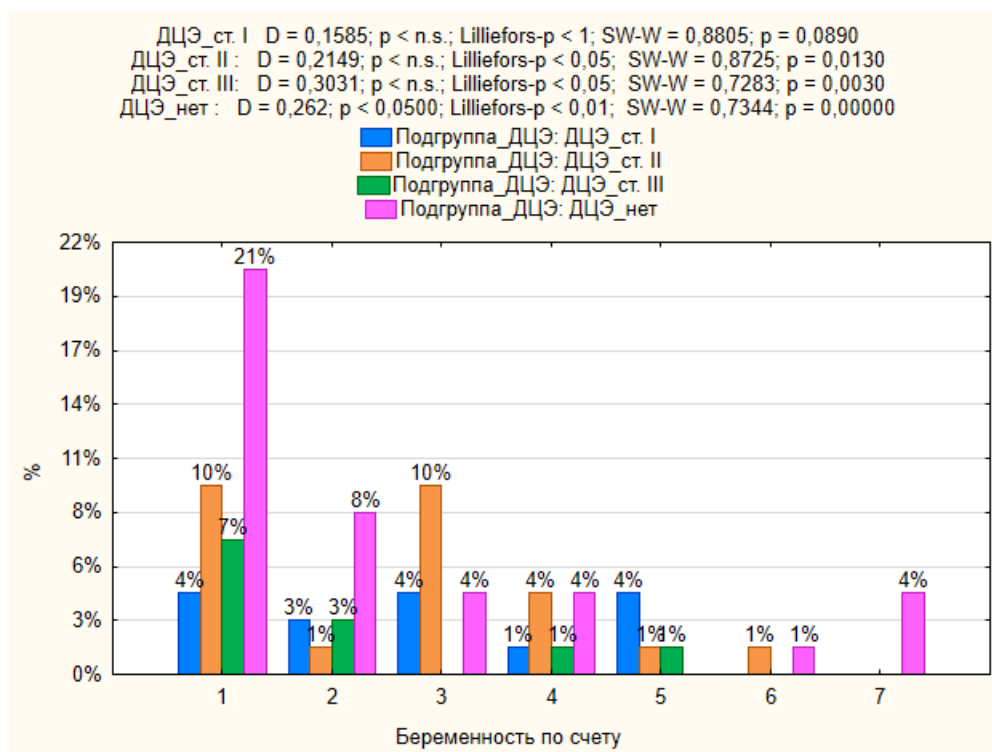


Рисунок 4.2. – Порядковый номер беременности пациенток с ПЭ, осложненной ДЦЭ или без нее

При оценке социального портрета (Рисунок 4.3) заслуживает внимание отсутствие прегравиданой подготовки (ПП) у 79% пациенток с ДЦЭ, что было значительно меньше, чем у пациенток без ДЦЭ - 100% ($\chi^2=8,612$, $p=0,003$). У пациенток с ДЦЭ II ст. ПП отсутствовала (ПП-) у абсолютного числа пациенток. Пациентки были не только жительницами Краснодарского края, но и города Краснодара, иногородние. В таблице 4.2 представлены сводные сведения о социальном положении пациенток и его связи с общеклиническими характеристиками.

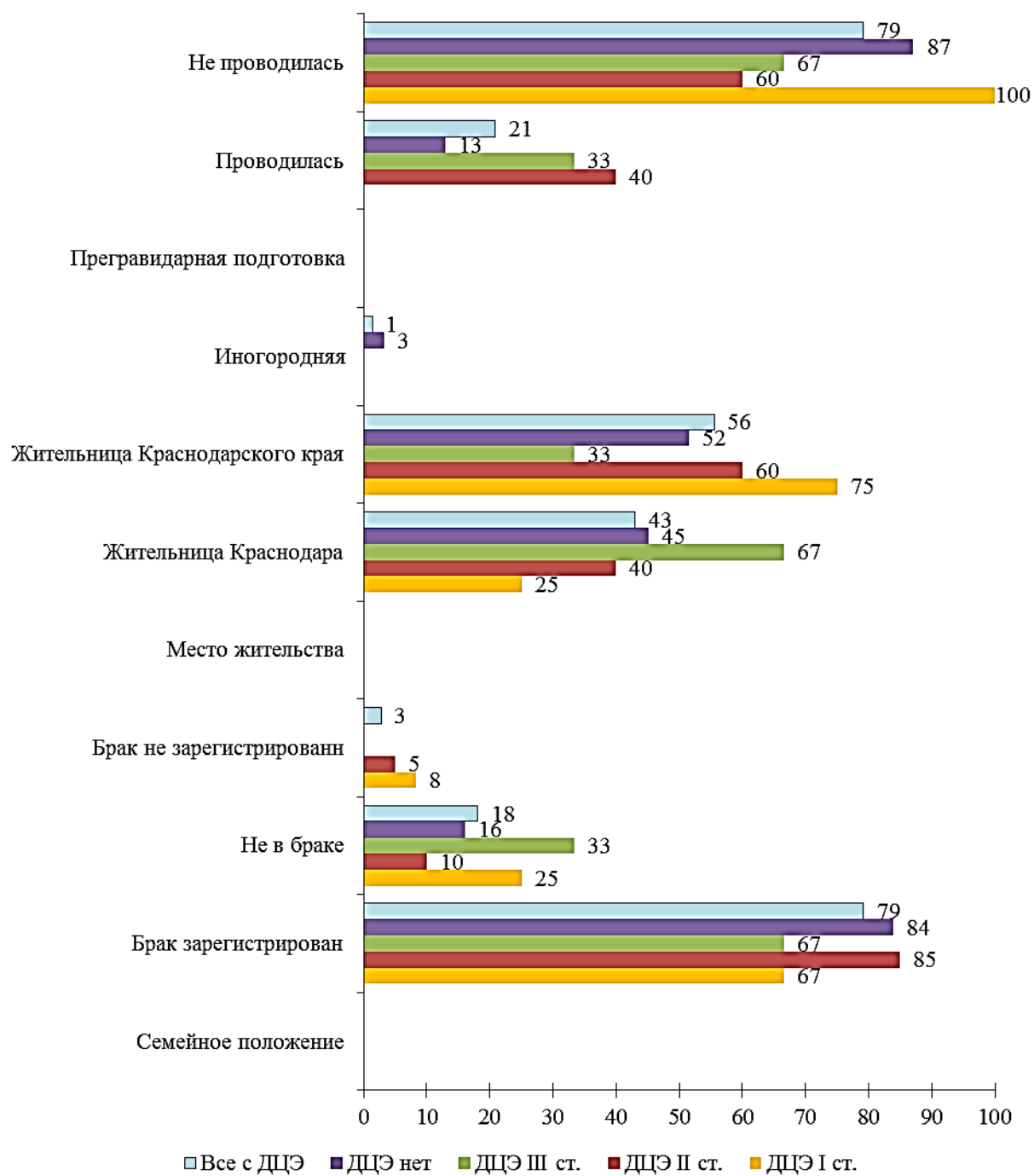


Рисунок 4.3. – Социальная характеристика пациенток.

Таблица 4.2. – Общеклиническая и социальная характеристика пациенток с ДЦЭ

Погруппа_ДЦЭ	Семейное положение	Место жительства	ПП +/-	Возраст			ИМТ			Возраст мужа			Беременность по счету			Срок беременности при 1-й явке на учёт в ЖК			Роды по счету		
				Q25	Me	Q75	Q25	Me	Q75	Q25	Me	Q75	Q25	Me	Q75	Q25	Me	Q75	Q25	Me	Q75
ДЦЭ_нет	Не в браке	Район	ПП+	30	30	30	37,5	37,5	37,5	29	29	29	4	4	4	8	8	8	2	2	2
	Зарегистрирован	Иногородняя	ПП-	28	28	28	25,2	25,2	25,2	29	29	29	1	1	1	11	11	11	1	1	1
	Зарегистрирован	Район	ПП+	34	35	36	32	32,2	32,4	34	37	40	2	4	6	8	8	8	2	2	2
	Не в браке	Район	ПП-	21	26	37	28,7	37,3	39,8				1	1	3	9	9	11	1	1,5	2
	Зарегистрирован	Краснодар	ПП-	27	31	33,5	25,5	28,6	30,9	29	30,5	36,5	1	2	5	7	7,5	8,5	1	1	2
	Зарегистрирован	Район	ПП-	29	30	34	25,4	28	40,1	28	30	35	1	1	2	6	7,5	14	1	1	2
	Не в браке	Краснодар	ПП-	22	22	22	32,2	32,2	32,2				1	1	1	8	8	8	1	1	1
	Зарегистрирован	Краснодар	ПП+	33	33	33	29,5	29,5	29,5	36	36	36	2	2	2	6	6	6	2	2	2
ДЦЭ_ст. I	Зарегистрирован	Краснодар	ПП-	23	27	28	28,6	32,2	38	25	28	33	2	3	5	11	12	13	2	2	2
	Не в браке	Район	ПП-	29	36	51	32,2	39,8	45,7				1	1	4	8	11	15	1	1	2
	Зарегистрирован	Район	ПП-	30	30	33	28,7	29,2	33,3	33	35	38	2	3	3	8	10	11	2	2	2
	Брак не зарегистрирован	Район	ПП-	36	36	36	24,2	24,2	24,2	34	34	34	5	5	5	12	12	12	1	1	1
Д	Зарегистрирован	Краснодар	ПП+	27,5	30,5	34,5	27,2	28,8	31,0	28,5	34	38	1,5	2,5	3,5	6	7	7,5	1	1,5	2,5

	Зарегистри- рован	Район	ПП-	20	30	35	27,4	28	39,8	29	32	40	1	3	5	7	8	15	1	2	3
	Зарегистри- рован	Район	ПП+	27	32	35	24,2	38	48	27	36	44	3	3	3	8	11	11	2	2	3
	Зарегистри- рован	Краснодар	ПП-	27	29	30	28,5	32,0 3	34,2	30	32	32	1	4	4	6	7	8	1	3	3
	Не в браке	Район	ПП-	17	27	37	31,2	36,2	41,2				1	1	1	7	20	33	1	1	1
	Брак не за- регистриро- ван	Краснодар	ПП+	36	36	36	26,9	26,9	26,9	37	37	37	1	1	1	10	10	10	1	1	1
ДЦЭ_ст. III	Зарегистри- рован	Район	ПП+	26	26	26	29,7	29,7	29,7	29	29	29	1	1	1	10	10	10	1	1	1
	Зарегистри- рован	Краснодар	ПП+	23	23	23	29,2	29,2	29,2	21	21	21	1	1	1	5	5	5	1	1	1
	Зарегистри- рован	Краснодар	ПП-	24, 5	30	37, 5	26,7	31,3 5	35,2 5	25	32	40	1	1, 5	3, 5	8	11	16,5	1	1	1, 5
	Не в браке	Район	ПП+	43	43	43	28,7	28,7	28,7				2	2	2	12	12	12	2	2	2
	Не в браке	Район	ПП-	37	37	37	26,7	26,7	26,7				4	4	4	10	10	10	2	2	2
	Не в браке	Краснодар	ПП-	19	19	19	29,2	29,2	29,2				1	1	1	10	10	10	1	1	1

Примечание: ПП – преконцепционная подготовка

При анализе частоты перенесенных гинекологических заболеваний значимых у пациенток групп исследования отличий не выявлено (Таблица 4.3).

Таблица 4.3. – Гинекологическая патология в анамнез у пациенток с ПЭ, осложненной ДЦЭ или нет

Заболевание	ДЦЭ есть				ДЦЭ нет (n=34)	Все (n=204)
	Ст. I (n=84)	Ст. II (n=62)	Ст. III (n=24)	Все (n=170)		
Хронический сальпингоофорит	19 (22,62%)	17 (27,42%)	8 (33,33%)	44 (25,88%)	9 (26,47%)	53 (25,98%)
Эктопия шейки матки	36 (42,86%)	27 (43,55%)	13 (54,17%)	76 (44,71%)	9 (26,47%)	85 (41,66%)
Миома матки	3 (3,57%)	4 (6,45%)	0	7 (4,12%)	1 (2,94%)	138 (67,65%)
Бактериальный вагиноз	45 (53,57%)	34 (54,84%)	11 (45,83%)	90 (52,94%)	14 (41,18%)	104 (50,98%)
Вагинит	84 (100%)	62 (100%)	24 (100%)	170 (100%)	34 (100%)	204 (100%)

Наличие экстрагенитальной патологии изучалось с позиций возможных связей с развитием ДЦЭ различной степени выраженности (Рисунок 4.4).

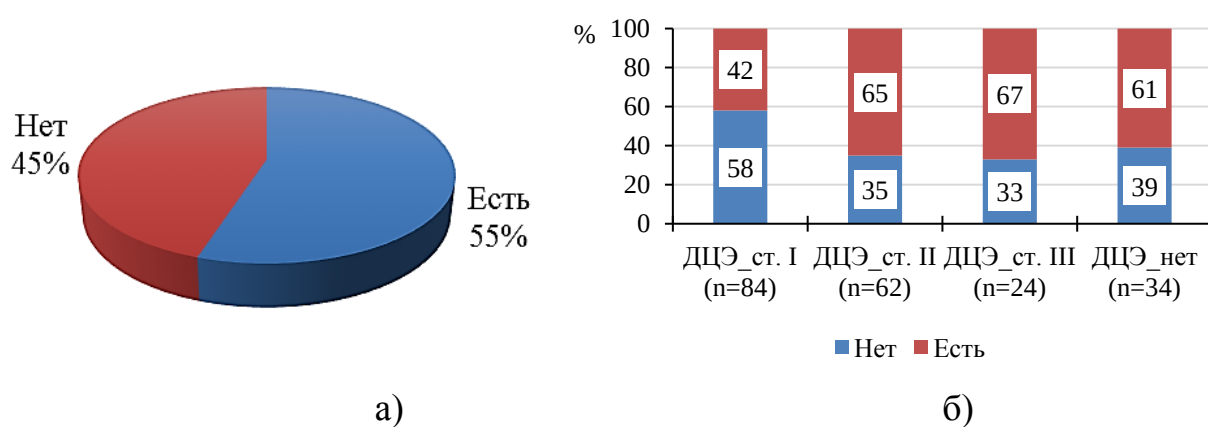


Рисунок 4.4 – Доля пациенток с ПЭ и экстрагенитальной патологией (а) в зависимости от наличия и степени выраженности ДЦЭ (б).

Экстрагенитальной патология представляла интерес, как фактор риска «сочетанной» ПЭ, согласно предыдущей классификации (Рисунок 4.5).

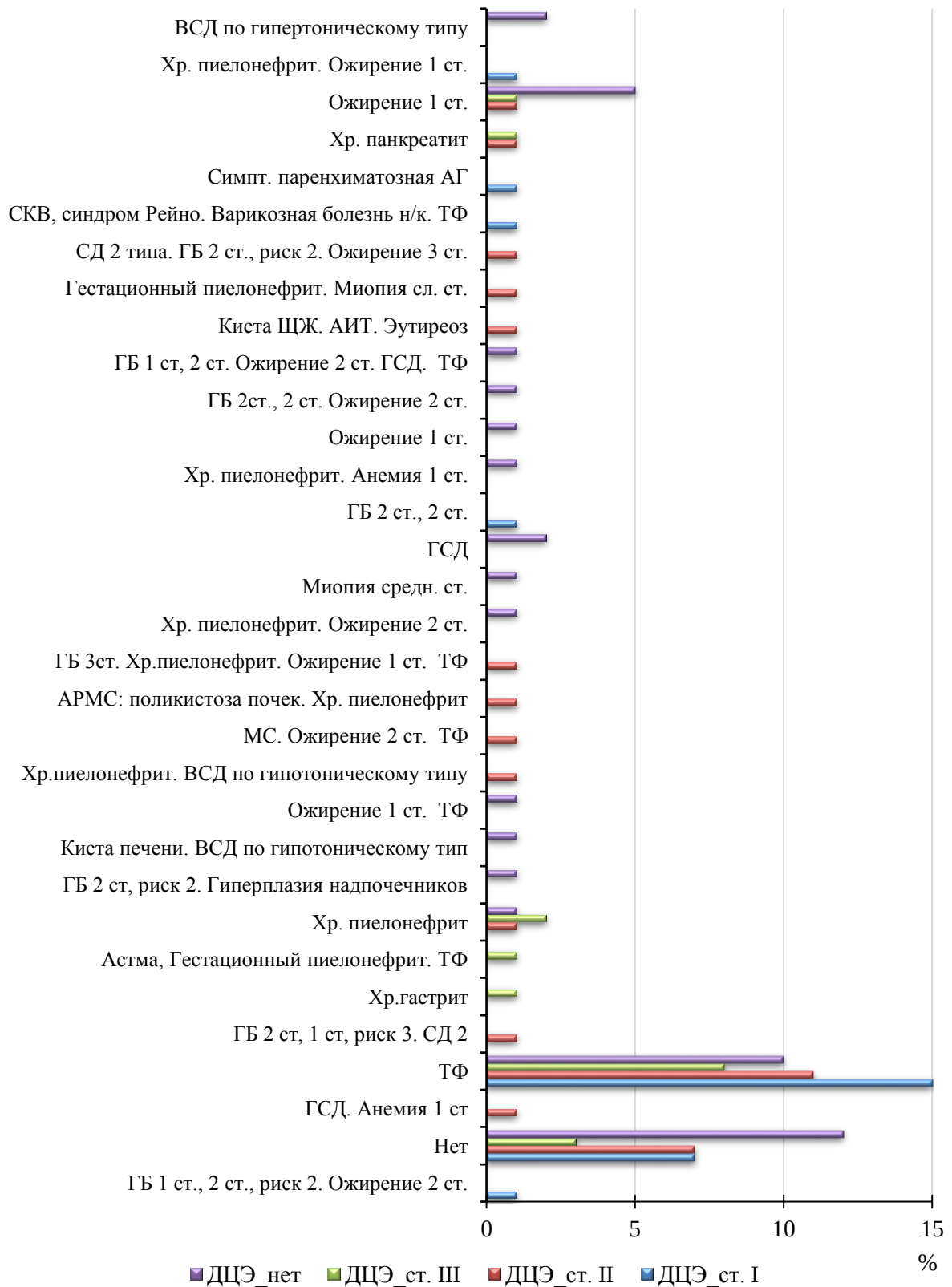


Рисунок 4.5 – Частота выявления экстрагенитальной патологии у пациенток с ПЭ, осложненной ДЦЭ или нет

У 45% пациенток с ПЭ экстрагенитальная патология отсутствовала, и средняя частота ее в каждой подгруппе была невысока, в среднем не превышала 10%. Наследственная предрасположенность к тромбофилическим состояниям не расценивалась, как самостоятельная экстрагенитальная патология, но учитывалась при оценке особенностей экстрагенитальной патологии. Подчеркнем, что у пациенток с ПЭ, независимо от наличия или отсутствия ДЦЭ диагностировано сочетание различной экстрагенитальной патологии, вероятно конкурирующей по влиянию на этиопатогенез ПЭ, ее степени тяжести и, соответственно, риску развития ДЦЭ. У 24% пациенток с ДЦЭ (в среднем) выявлено одно экстрагенитальное заболевание, у пациенток с ДЦЭ III ст. – у 58% (Рисунок 4.6).

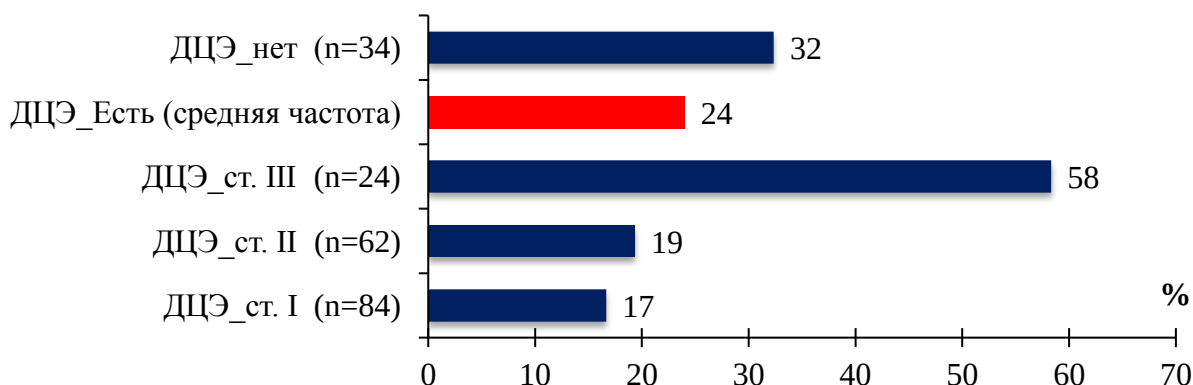


Рисунок 4.6 – Доля пациенток с одним экстрагенитальным заболеванием

Несмотря на то, что ИМТ был сопоставим у пациенток с ПЭ, независимо от наличия или отсутствия ДЦЭ, подчеркнем, что ИМТ у большинства пациенток находился в диапазоне 25-34, мог в ряде случаев превышать 50 (Рисунок 4.7). Наибольшие показатели ИМТ относились к пациенткам в группе с ДЦЭ II ст. и с ПЭ без ДЦЭ.

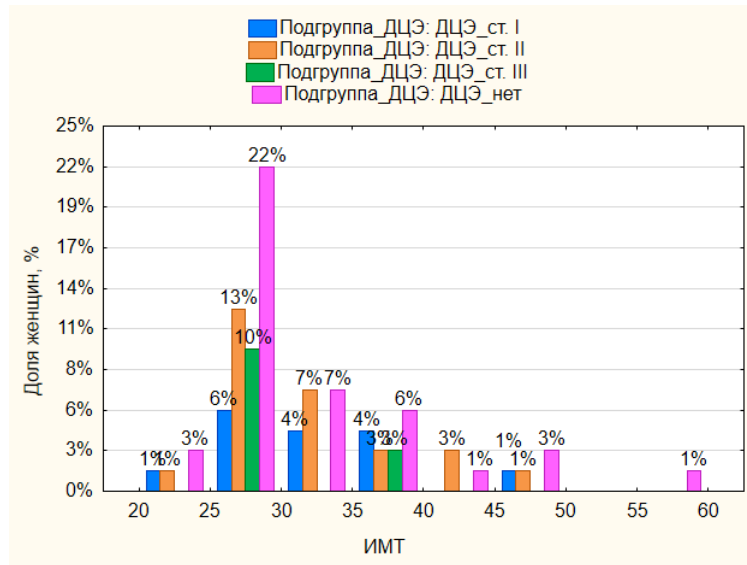


Рисунок 4.7. – Частота выявления различного ИМТ у пациенток с ПЭ, осложненной ДЦЭ и без нее

При оценке наследственного анамнеза менее, чем у 6% пациенток с ПЭ были выявлены эпизоды нарушения мозгового кровообращения (инсульты) у родственников первой линии родства (Таблица 4.4). Несмотря на то, что наибольшая частота отмечена в группе пациенток с ДЦЭ III ст. (8,33%), она была сопоставима с частотой у пациенток с ПЭ без ДЦЭ ($p=0,72$).

ПЭ в анамнезе отмечена у 5,88% пациенток групп исследования, у пациенток с ДЦЭ II ст. и у пациенток с ПЭ без ДЦЭ отсутствовала вовсе. Таким образом, не установлена связь между перенесенной ПЭ в анамнезе ДЦЭ в настоящую беременность ($\chi^2=0,126$, $p=0,27$).

Таблица 4.4 – Частота выявления экстрагенитальной патологии у пациенток с ПЭ, осложненной ДЦЭ или нет

Параметр	ДЦЭ есть				ДЦЭ нет (n=34)	Все (n=204)
	Ст. I (n=84)	Ст. II (n=62)	Ст. III (n=24)	Все (n=170)		
Инсульт у родственников	4 (4,76%)	4 (6,45%)	2 (8,33%)	10 (5,88%)	2 (5,88%)	12 (5,88%)
ПЭ в анамнезе	5 (5,95%)	1 (1,6%)	нет	6 (3,53%)	нет	6 (2,94%)

При анализе особенностей течения настоящей беременности значимых отличий в I-II триместрах беременности выявлено не было (Таблица 4.5)

Таблица 4.5. – Особенности осложнений настоящей беременности по триместрам у пациенток с ХрНМК, ассоциированными с ПЭ

Параметр	ДЦЭ есть				ДЦЭ_нет (n=34)	Все
	ДЦЭ (Все, n=170)	ДЦЭ_ст. I (n=84)	ДЦЭ_ст. II (n=62)	ДЦЭ_ст. III (n=24)		
I триместр беременности						
Угроза невынашивания, n (%)	52 30,59%	26 30,95%	19 30,65%	7 29,17%	11 32,35%	63 30,88%
ЖДА, n (%)	30 17,65%	17 20,24%	8 12,9%	5 20,83%	9 26,47%	39 19,12%
II триместр беременности						
Угроза невынашивания, n (%)	24 14,11%	10 11,91%	9 14,52%	5 20,83%	5 14,71%	29 14,22%
ЖДА, n (%)	18 10,59%	9 10,71%	6 9,68%	3 12,5%	4 11,75%	22 10,78%
III триместр беременности						
ИАЖ, М±m	10,88±4,37	11,17±3,06	10,83±4,85	10,47±5,12	10,94±6,93	10,88±5,57
СДО маточных артерий от ОНМК до родоразрешения, М±m	2,49±0,13	2,50±0,17	2,5±0,13	2,45±0,06	2,45±0,10	2,51±0,13
СДО артерии пуповины от ОНМК до родоразрешения, М±m	3,41±0,98	3,37±0,07	3,4±0,08	3,48±0,05	3,25±0,05	3,38±0,07
СЗРП, %	69 40,59%	42 50%	16 25%	11 44%	18 52%	88 43%
ЖДА, n (%)	33 19,41%	15 17,86%	9 14,52%	9 16,66%	5 14,71%	33 16,18%

Наибольший интерес представлял III триместр беременности, особенно течения которого, вероятнее всего, были сопряжены с развитием ПЭ, осложненной ДЦЭ или нет. Доля пациенток с ранней тяжелой ПЭ составила 40,20% (n=82), с поздней тяжелой ПЭ 23,53% (n=48), с поздней умеренной ПЭ

36,27% (n=74). Доля пациенток с различной степенью ДЦЭ при различном дебюте и тяжести ПЭ представлены на Рисунке 4.8.

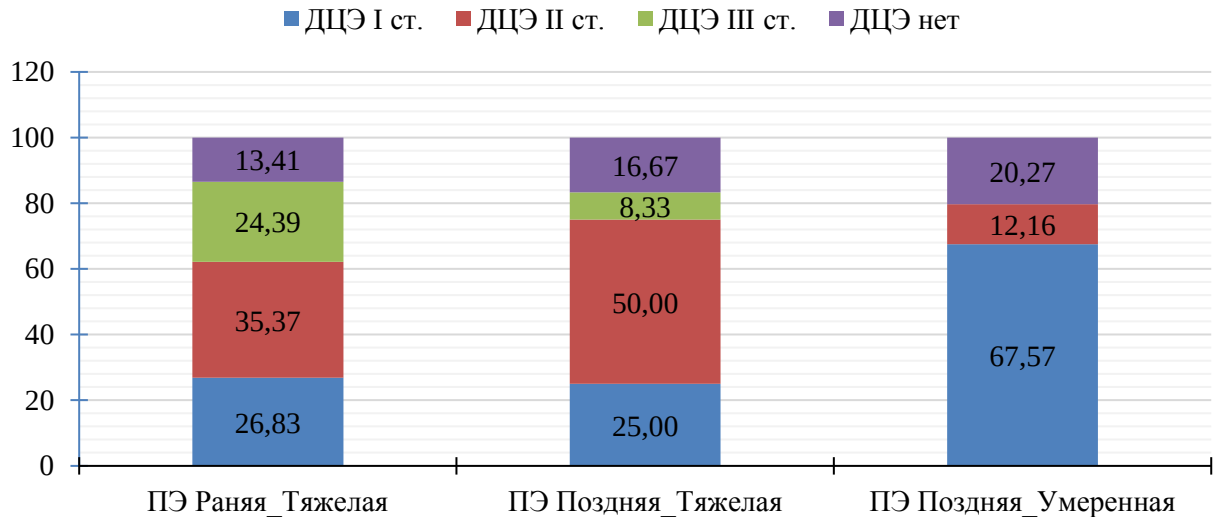


Рисунок 4.8 – Частота выявления ПЭ различной степени тяжести при наличии ДЦЭ и ее отсутствии.

Прежде всего отметим, что ранняя ПЭ всегда имела тяжелое течение, что не исключало отсутствие ДЦЭ у 20,22% пациенток или наличие I степени ее выраженности у 24,72% пациенток. Так же и при поздней тяжелой ПЭ было не исключено отсутствие ДЦЭ или ее компенсированная (I ст.) степень выраженности. Относительный риск развития ДЦЭ, независимо от ее степени, при тяжелой ПЭ в сравнении с умеренной был не 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 был так же не значим: ОР=1,07 (95% ДИ 0,95-1,20). Иными словами, тяжелая ПЭ не является облигатным условием для развития ДЦЭ.

На основании анализ четырехпольных таблиц была оценена взаимосвязь между степенью синдрома задержки роста плода (СЗРП) и наличием ДЦЭ различной степени выраженности или ее отсутствия, которая оказалась не значимой ($\chi^2 = 6,7$; $p = 0,67$). СЗРП 3 ст. выявлен только у пациенток с ПЭ без ДЦЭ

(3%), СЗРП 2 ст. с наибольшей частотой выявлен так же у пациенток с ПЭ без ДЦЭ (26%) (Рисунок 4.9).

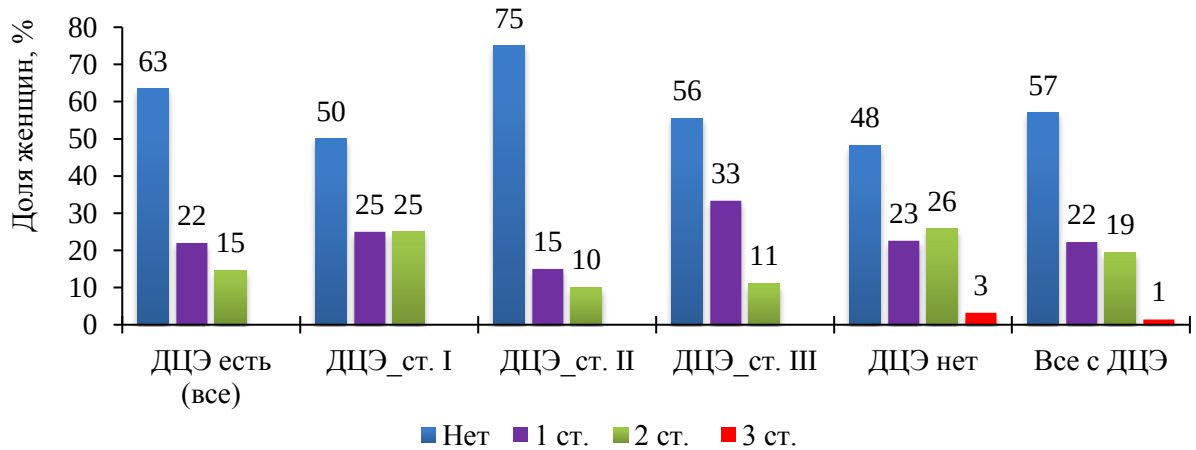


Рисунок 4.9 – Частота выявления СЗРП 1-3 ст. у пациенток с ПЭ при наличии ДЦЭ и ее отсутствии

Нарушение маточно-плацентарной гемодинамики диагностировано у абсолютного числа пациенток с ПЭ (100%), независимо от наличия ДЦЭ или ее отсутствия. Показатели доплерометрии маточно-плацентарного кровотока (СДО маточных артерий) были сопоставимы, независимо от наличия или отсутствия ДЦЭ (Рисунок 4.10).

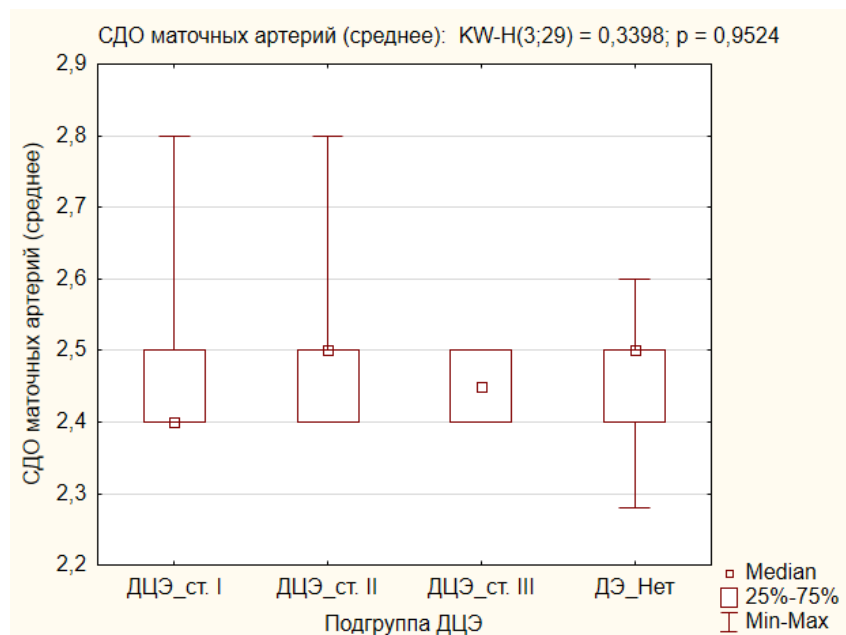


Рисунок 4.10 - Показатели доплерометрии маточно-плацентарного кровотока (СДО маточных артерий) у пациенток с ПЭ при наличии ДЦЭ и ее отсутствии

При оценке плодово-плацентарного кровотока установлена значимость отличий в показателях СДО артерии пуповины при наличии ДЦЭ в сравнении с ее отсутствием ($3,41 \pm 0,08$ и $3,25 \pm 0,05$ соответственно, $p=0,00004$), при ДЦЭ I ст. в сравнении с ДЦЭ III ст. ($3,37 \pm 0,07$ и $3,48 \pm 0,05$ соответственно, $p=0,04$), при ДЦЭ I ст. в сравнении с ее отсутствием ($3,37 \pm 0,07$ и $3,25 \pm 0,05$ соответственно, $p=0,005$), при ДЦЭ II ст. в сравнении с ее отсутствием ($3,4 \pm 0,08$ и $3,25 \pm 0,05$ соответственно, $p=0,000$), при ДЦЭ III ст. в сравнении с ее отсутствием ($3,48 \pm 0,05$ и $3,25 \pm 0,05$ соответственно, $p=0,00004$). Наибольшие значения СДО артерии пуповины соответствовало ДЦЭ III ст. ($3,48 \pm 0,05$ у.е.) (Рисунок 4.11).

Была получена модель математического прогноза (уравнение логистической регрессии, значимость $\chi^2=18,15$ $p=0,00002$) вероятного риска развития ДЦЭ (при $y>0,5$) или ее отсутствие (при $y<0,5$) у пациенток с ПЭ (Рисунок 4.12), где x - показатель СДО пуповины: $y=\exp(-124,2715242232+(37,839537392633)*x)/(1+\exp(-124,2715242232+(37,839537392633)*x))$. Точка отсечения – 3,285 у.е,

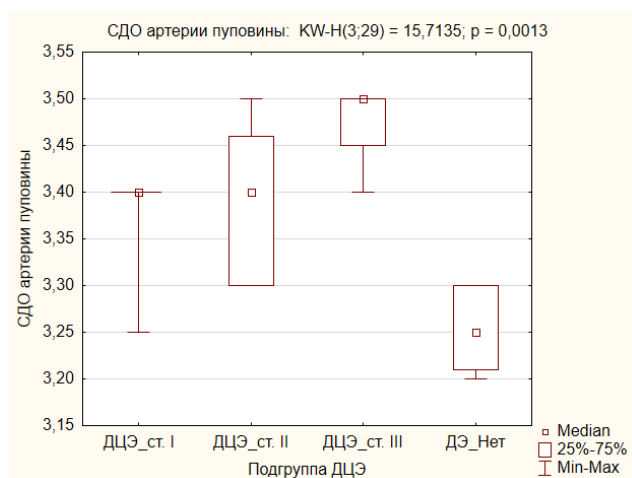


Рисунок 4.11 - Показатели СДО артерии пуповины у пациенток с ПЭ при наличии ДЦЭ и ее отсутствии

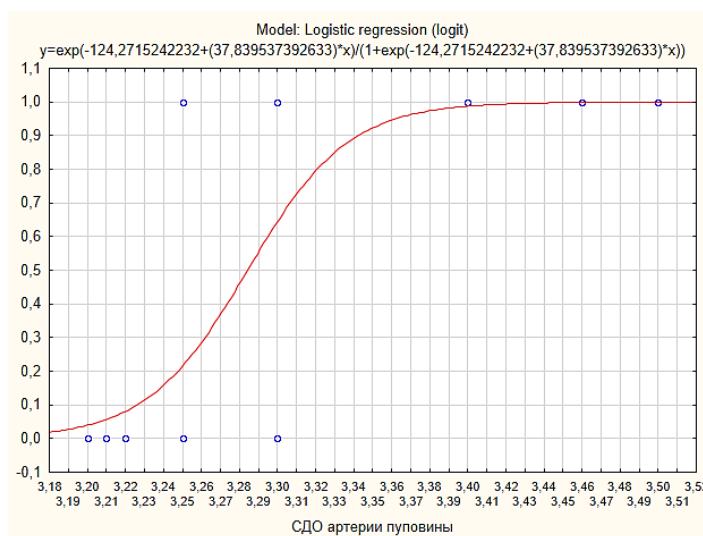


Рисунок 4.12 – Модель математического прогноза вероятного риска развития ДЦЭ (при $y > 0,5$) или ее отсутствия (при $y < 0,5$) у пациенток с ПЭ, где x – показатель СДО артерии пуповины.

Согласно данному уравнению, риск выявления ДЦЭ возрастает при показателях СДО артерии пуповины плода 3,285 у.е., что, вероятнее всего, объясняется нарушениями коагуляционных свойств крови, нарушением контроля сосудистого тонуса и повышенного общего сосудистого сопротивления при ПЭ. Данный результат требует дальнейшего изучения с соответствующим дизайном. Учитывая значимость различий показателя СДО артерии пуповины плода, было получено уравнение дискриминантной функции (Таблица 4.6), позволяющее классифицировать пациенток с ДЦЭ и без нее, с ДЦЭ различной степени и без нее, где предиктором (переменной) является данный показатель.

Таблица 4.6. – Дискриминация пациенток с ПЭ с ДЦЭ и без нее по значениям СДО артерии пуповины (x). Уравнения дискриминантной функции.

Параметр уравнения	Группы сравнения для дискриминантного уравнения	
	ДЦЭ есть	ДЦЭ нет
Лямбда Уилкса =1,0, Частичная Лямбда Уилкса =0,53, $p=0,00004$		
Коэффициент	666,58	637,07

Константа	-1135,12		-1038,03	
Лямбда Уилкса =1,0, Частичная Лямбда Уилкса =0,43, p=0,00009				
	ДЦЭ I ст.	ДЦЭ II ст.	ДЦЭ III ст.	ДЭ нет
Коэффициент	756,63	762,68	780,21	730,65
Константа	-1276,69	-1296,18	-1357,59	-1190,30

Для оценки рисков развития ДЦЭ у пациенток с ПЭ представлял значительный интерес временной фактор, отражающий длительность ХрНМК до родоразрешения (Таблица 4.7). При оценке показателей всех групп не было установлено значимых различий таких параметров, как срок беременности при поступлении в ПЦ (KW-H= 6,09; p=0,11), длительность ПЭ (KW-H=5,42; p=0,14), длительность пребывания в ПЦ до родоразрешения (KW-H=1,7; p=0,64), срок беременности при родоразрешении (KW-H=7,36; p=0,06). Установлены значимые различия при сравнении отдельных групп.

Таблица 4.7. – Временной интервал от диагностики ПЭ с ДЦЭ I-III ст. до родоразрешения (достоверность отличий указана в тексте)

Параметр	ДЦЭ (Все)	ДЦЭ Iст. (n=84)	ДЦЭ IIст. (n=62)	ДЦЭ IIIст. (n=24)	ДЦЭ нет (n=34)
	M±SD (95% CI SD)				
Длительность ПЭ (до поступления в ПЦ), дни	6,80±9,25 (7,59-11,83)	4,08±6,07 (4,30-10,30)	9,65±11,25 (8,56-16,43)	4,11±6,07 (4,10-11,63)	4,48±6,01 (4,80-8,03)
Срок беременности при поступлении в ПЦ, недели	33,93±4,67 (3,84-5,98)	32,50±4,72 (3,34-8,01)	35,80±4,37 (3,33-6,39)	31,67±3,94 (2,66-7,54)	33,97±4,51 (3,61-6,03)
Длительность пребывания в ПЦ до родоразрешения, дни	3,10±2,83 (2,32-3,62)	3,0±3,13 (2,22-5,32)	3,7±3,01 (2,29-4,40)	1,89±1,54 (1,04-2,94)	4,10±4,95 (3,95-6,61)
Срок беременности при родоразрешении, недели	34,49±4,59 (3,77-5,88)	33,0±4,67 (3,31-7,93)	36,45±4,25 (3,23-6,21)	32,11±3,66 (2,47-7,00)	34,58±4,57 (3,65-6,10)

Выявлена достоверность отличий между пациентками с ДЦЭ II ст. и ДЦЭ I ст. в сроке беременности при родоразрешении ($36,4 \pm 4,25$ и $33,0 \pm 4,67$ недель соответственно, $p=0,04$); пациентками с ДЦЭ II ст. и ДЦЭ III ст. в сроке беременности при поступлении с ПЭ в ПЦ ($35,80 \pm 4,37$ и $31,67 \pm 3,94$ недель соответственно, $p=0,02$); в сроке беременности при родоразрешении ($36,45 \pm 4,25$ и $32,11 \pm 3,66$ недель соответственно, $p=0,01$); между пациентками с ДЦЭ II ст. и ПЭ без ДЦЭ в длительности ПЭ до поступления в ПЦ ($9,65 \pm 11,25$ и $4,48 \pm 6,01$ соответственно, $p=0,04$).

Представлял интерес временной интервал от первичной диагностики ПЭ до родоразрешения и, соответственно, длительность течения ДЦЭ. Временной интервал от диагностики ПЭ до родоразрешения в зависимости от тяжести ПЭ, ее дебюта, наличия ДЦЭ различной степени указан в таблице 4.8.

Таблица 4.8 – Временной интервал от диагностики ПЭ до родоразрешения в зависимости от тяжести ПЭ, ее дебюта, наличия ДЦЭ различной степени

ДЦЭ	Тяжесть ПЭ	Дебют ПЭ	Длительность ПЭ (до поступ- ления в ПЦ), дни			Пребывание в ПЦ до родоразрешения, дни		
			Q25	Me	Q75	Q25	Me	Q75
Все			1	3	7	1	2	5
Нет	Тяжелая	Поздний	1	1	1	1	1	1
		Ранний	0,5	3,5	7,5	1	1,5	4
	Умеренная	Поздний	1	3	5	1	4	8
I ст.	Тяжелая	Поздний	0	0	0	0	0	0
		Ранний	1	2	2,5	1	2	4
	Умеренная	Поздний	0	5	14	1	3	10
II ст.	Тяжелая	Поздний	1	3	3	1	1	1
		Ранний	1	3	13	3	5	6
	Умеренная	Поздний	6	16	31,5	1	5	7
III ст.	Тяжелая	Поздний	0	0	0	0	1	2
		Ранний	0	3	8	1	1	3

Важно отметить, что согласно уравнения логистической регрессии была получена модель прогноза ДЦЭ II ст. (при $y > 0,5$) в сравнении с отсутствием

ДЦЭ (при $y < 0,5$) по длительности течения ПЭ до поступления в ПЦ ($\chi^2=4,37$, $p=0,04$; ОШ=5,03, точность прогноза=68,63%, для ДЦЭ II ст.=35,0%, для ее отсутствия=90,32%): $y = \exp(-0,9197941073828 + (0,07331130694405) \cdot x) / (1 + \exp(-0,9197941073828 + (0,07331130694405) \cdot x))$.

Установлено, что длительность ПЭ 10 дней являлась определяющей для риска развития ДЦЭ II степени, что очень важно для понимания фактора времени в ракурсе патогенеза неврологической дисфункции ДЦЭ, обусловленной ПЭ. Принципиальной важностью данной модели является ограничение временного интервала, позволяющего вовремя выявить ПЭ и не допустить развитие ДЦЭ, степень которой прогнозировать крайне сложно.

Соответственно наличию ДЦЭ и ее степени были сравнительно оценены клинико-лабораторные маркеры ПЭ (Таблица 4.9).

Таблица 4.9 – Маркеры ПЭ при наличии ДЦЭ или ее отсутствии (достоверность отличий указана в тексте)

Параметр	ДЦЭ (Все)	ДЦЭ_ст. I (n=84)	ДЦЭ_ст. II (n=62)	ДЦЭ_ст. III (n=24)	ДЦЭ_нет (n=34)
	M±SD (95% CIsD)				
Артериальное давление					
Сист. АД(max)	158,39±24,68	165,0±27,14	153,20±23,28	161,11±24,59	150,23±20,48
Диаст. АД (max)	95,24±13,87	95,0±16,24	93,0±12,61	100,56±13,33	95,65±13,59
Сист. АД (исх.)	116,1±10,46	115,0±12,43	117,0±11,29	115,56±5,27	116,13±12,83
Диаст. АД(исх.)	75,37±8,09	75,83±9,00	75,0±8,89	75,56±5,27	73,87±10,22
Маркеры функционального состояния маточно-плодово-плацентарного комплекса					
БЧСС(max)	137,82±11,96	140,0±12,96	138,76±11,56	130,0±11,89	134,57±15,73
STV	10,18±2,90	9,84±2,84	10,69±2,81	8,6±3,86	10,49±2,95
КТГ, время D-R (max), мин.	24,08±11,04	19,0±8,92	24,67±11,92	31,33±7,02	28,79±13,15
ИАЖ, см	10,85±4,37	11,17±3,06	10,83±4,85	10,47±5,12	10,94±6,93
БПП	7,08±0,50	7,17±0,75	7,13±0,35	6,67±0,58	7,18±0,53
Срок беременности при впервые выяв- ленном СЗРП, недели	30,58±2,89	30,13±3,31	31,0±2,94	30,75±2,50	30,94±3,82
Биохимические параметры мочи и крови					
Суточная протеинурия (max) до родо- разршения, г/л	3,67±3,64	4,23±4,31	2,82±3,11	4,58±3,76	3,84±5,37

Суточная протеинурия после родоразрешения 3 сутки, г/л	2,59±2,84	2,71±2,33	1,65±2,16	4,52±3,89	1,91±2,53
Суточная протеинурия (min) до родоразрешения, г/л	2,62±3,31	3,05±4,27	1,79±2,15	3,85±3,99	2,85±4,84
Суточная протеинурия (min) после родоразрешения, г/л	1,43±1,86	1,85±2,43	1,07±1,74	1,73±1,24	2,13±4,70
Протеинурия (однократная порция) (max) до родоразрешения	5,44±9,46	3,08±2,61	3,39±3,49	13,13±17,99	5,3±7,67
Протеинурия (однократная порция) (max) после родоразрешения	1,86±2,75	1,65±1,19	1,08±1,00	3,88±5,24	1,64±1,63
Протеинурия (однократная порция) (min) до родоразрешения	0,87±0,85	0,54±0,53	1,09±1,06	0,82±0,48	0,56±0,46
Протеинурия (однократная порция) (min) после родоразрешения	0,3±0,39	0,16±0,35	0,29±0,35	0,53±0,46	0,19±0,32
Фибриноген (max) до родоразрешения, г/л	5,31±1,15	5,22±0,91	5,5±1,16	5,03±1,46	5,21±1,22
Фибриноген (max) после родоразрешения 1-3 сутки, г/л	5,67±1,24	5,72±0,91	5,54±1,43	5,89±1,29	5,63±1,49
Фибриноген (min) до родоразрешения, г/л	4,58±0,93	4,57±0,85	4,87±0,89	3,93±0,89	4,5±1,00

Фибриноген (min) после родоразрешения, г/л	4,70±0,91	4,66±0,64	4,77±1,09	4,62±0,88	4,43±1,09
АЧТВ до родоразрешения	27,67±3,67	26,44±5,13	27,91±3,15	28,66±2,45	26,63±3,89
АЧТВ после родов 3-4 сутки	32,06±4,19	32,18±1,96	32,28±4,86	31,4±5,07	32,44±16,13
РФМК, мг/% (max)	26,41±2,85	27,0±2,00	26,05±3,24	26,44±3,09	26,83±2,24
РФМК, г/л (min)	23,49±5,30	22,17±6,56	24,75±3,97	22,44±6,00	20,81±5,70
Гемоглобин, г/дл	10,51±14,07	10,88±22,15	11,1±1,37	11,62±15,95	10,36±37,16
Тромбоциты до родоразрешения, тыс.	185,27±87,14	222,75±83,69	193,8±81,43	116,33±70,40	228,16±107,96
Креатинин, мкмоль/л	67,17±20,92	69,69±17,21	61,52±20,56	76,36±24,33	67,12±20,65
Мочевина	4,35±2,27	4,65±1,60	3,66±1,65	5,5±3,62	4,44±1,44
Клиренс креатинина	103,24±35,43	107,6±46,20	105,08±35,01	96,71±32,78	111,46±75,58
Лактат	2,20±0,68	2,55±1,03	2,0±0,49	2,17±0,26	2,4±0,69
ЛДГ	337,61±182,81	304,33±86,48	294,37±104,72	469,56±314,91	316,87±148,59
ГГТ	26,97±17,29	45,33±3,40	13,7±6,87	34,14±19,55	26,4±20,78
ЩФ	130,86±51,80	140,4±44,50	125,32±50,98	129,04±64,81	163,65±55,84
Альбуминемия, г/л	30,41±3,60	30,92±3,28	30,56±3,73	29,39±4,00	29,54±7,08
Протеинемия, г/л	56,46±7,08	55,75±7,01	58,1±7,57	53,77±5,62	52,96±8,10
АЛТ, Ед/л	62,49±122,49	27,56±22,25	34,62±51,50	170,99±225,88	30,86±26,94
АСТ, Ед/л	69,85±155,53	29,13±20,50	28,74±20,90	215,51±297,92	37,31±33,72

Выявлена достоверность отличий между:

пациентками с ДЦЭ I ст. и ДЦЭ II ст. в уровне ГГТ ($45,33 \pm 3,40$ и $13,7 \pm 6,87$ соответственно, $p=0,0000$);

пациентками с ДЦЭ I ст. и ДЦЭ III ст. в уровне тромбоцитов до родоразрешения ($222,75 \pm 83,69$ и $116,33 \pm 70,40$ соответственно, $p=0,006$); АЛТ ($27,56 \pm 22$ и $170,99 \pm 225,88$ соответственно, $p=0,04$); АСТ ($29,13 \pm 20,50$ и $215,51 \pm 297,92$ соответственно, $p=0,042$);

пациентками с ДЦЭ I ст. и пациентками без ДЦЭ в уровне ГГТ ($45,33 \pm 3,40$ и $26,4 \pm 20,78$ соответственно, $p=0,047$);

пациентками с ДЦЭ II ст. и ДЦЭ III ст. в уровне суточной протеинурии после родоразрешения (3 сутки) ($1,65 \pm 2,16$ и $4,52 \pm 3,89$ соответственно, $p=0,016093$); в максимальном уровне протеинурии в однократной порции мочи до родоразрешения ($3,39 \pm 3,49$ и $13,13 \pm 17,99$ соответственно, $p=0,025$); в максимальном уровне протеинурии в однократной порции мочи после родоразрешения ($1,08 \pm 1,00$ и $3,88 \pm 5,24$ соответственно, $p=0,026$); в уровне тромбоцитов до родоразрешения ($193,8 \pm 81,43$ и $116,33 \pm 70,40$, $p=0,02$); в минимальном уровне фибриногена до родоразрешения ($4,87 \pm 0,89$ и $3,93 \pm 0,89$ соответственно, $p=0,014$); уровне ЛДГ ($294,37 \pm 104,72$ и $469,56 \pm 314,91$ соответственно, $p=0,04$); в уровне ГГТ ($13,7 \pm 6,87$ и $34,14 \pm 19,55$ соответственно, $p=0,07$); в уровне АЛТ ($34,62$ и $170,99$ соответственно, $p=0,02$); в уровне АСТ ($28,74$ и $215,51$ соответственно, $p=0,008$);

пациентками с ДЦЭ II ст. и пациентками без ДЦЭ в минимальном уровне протеинурии в однократной порции мочи до родоразрешения ($1,09 \pm 1,06$ и $0,56 \pm 0,46$ соответственно, $p=0,02$); в минимальном уровне РФМК ($24,75 \pm 3,97$ и $20,81 \pm 5,70$, $p=0,0096$); лактата ($2,0 \pm 0,49$ и $2,4 \pm 0,69$ соответственно, $p=0,04$); ЩФ ($125,32 \pm 50,98$ и $163,65 \pm 55,84$ соответственно, $p=0,03$); протеинемии ($58,1 \pm 7,57$ и $52,96 \pm 8,10$ соответственно, $p=0,03$);

пациентками с ДЦЭ III ст. и пациентками без ДЦЭ в максимальном уровне протеинурии в однократной порции мочи после родоразрешения

($3,88 \pm 5,24$ и $1,64 \pm 1,63$, $p=0,044$); в минимальном уровне протеинурии в одной порции мочи после родоразрешения ($0,53 \pm 0,46$ и $0,19 \pm 0,32$, $p=0,016$); в уровне тромбоцитов до родоразрешения ($116,33 \pm 70,40$ и $228,16 \pm 107,96$, $p=0,00588$); в уровне АЛТ ($170,99 \pm 225,88$ и $30,86 \pm 26,94$, $p=0,001278$); в уровне АСТ ($215,51$ и $37,31 \pm 33,72$, $p=0,002$).

Таким образом, составить однозначное мнение о сопряженности определенного маркера, совокупности маркеров с той или иной степени ДЦЭ, ассоциированной с беременностью, затруднительно. Очевидно, что ПЭ, осложненная ДЦЭ или нет, имеет крайне сложный этиопатогенез. ПЭ, следовательно, и ДЦЭ ассоциированная с ней, являются результатом несостоятельности той или иной функции организма, индивидуального нарушения адаптационных возможностей каждой пациентки. Прогнозировать сопряженность ДЦЭ с определенными маркерами ПЭ не представляется возможным.

В подтверждение данного положения, представим анализ частоты выявления ДЦЭ различной степени выраженности при систолическом АД менее 140/90 мм.рт.ст. Оказалось, ДЦЭ у пациенток с 50% при систолическом АД менее 140/90 мм.рт.ст. отсутствовала (Рисунок 4.13). Значит, выраженная артериальная гипертензия не является облигатным маркером ДЦЭ, ассоциированной с ПЭ ($\chi^2=0$, $p=1,0$).

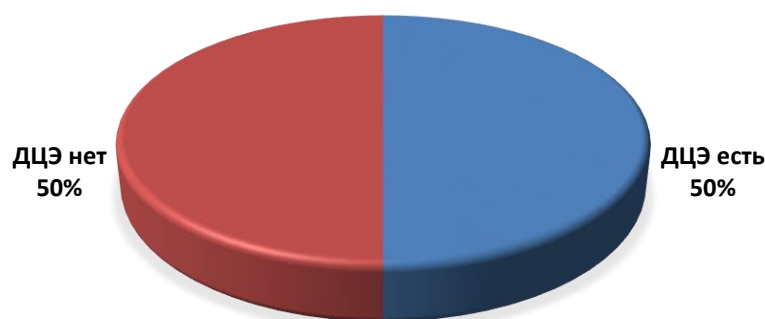


Рисунок 4.13 - Частота выявления ДЦЭ при максимальном систолическом АД менее 140 мм.рт.ст.

Более того, доля пациенток с различной степенью выраженности ДЦЭ при систолическом АД менее 140 мм.рт.ст. была сопоставимой (Рисунок 4.14)

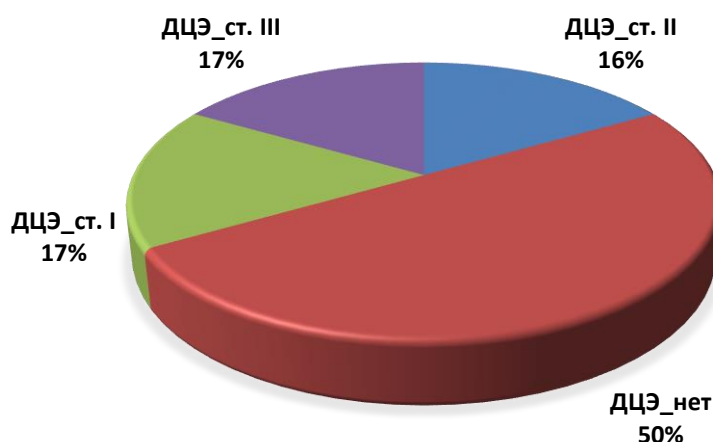


Рисунок 4.14 - Частота выявления ДЦЭ различной степени выраженности при максимальном систолическом АД менее 140 мм.рт.ст.

Отметим, что при максимальном систолическом АД менее 140 мм.рт.ст. у 37% пациенток ПЭ имела тяжелое позднее течение, у 19% - тяжелое раннее (Рисунок 3.15). Полученный результат демонстрирует вариабельность клинического проявления ПЭ, возможность тяжелого течения ПЭ при максимальном систолическом АД менее 140 мм.рт.ст (Таблица 4.15).

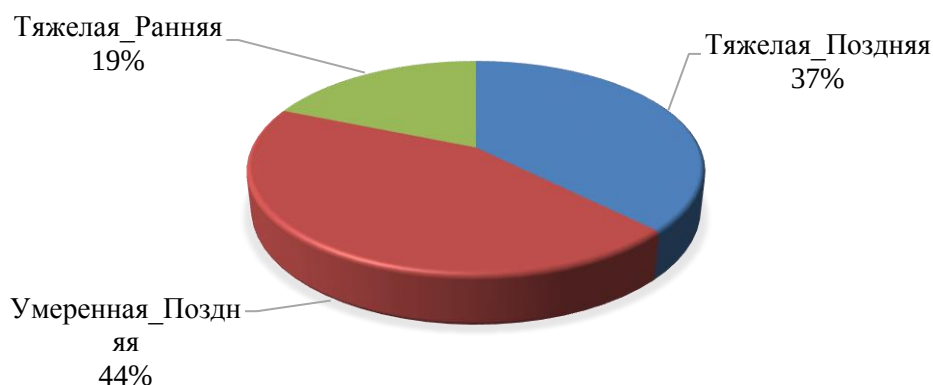


Рисунок 4.15 - Частота выявления ПЭ с ранним или поздним дебютом при максимальном систолическом АД менее 140 мм.рт.ст.

Таблица 4.10 – Доля пациенток с маркерами тяжелой ПЭ при наличии ДЦЭ различной степени или ее отсутствии

Параметр	ДЦЭ				ДЦЭ нет	Все
	Ст. I (n=84)	Ст. II (n=62)	Ст. III (n=24)	Все (n=170)	(n=34)	n=204
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Максимальный уровень АДсист. 140 мм.рт ст. и выше	70 (83%)	50 (80%)	16 (66,7%)	133 (78%)	26 (77,4%)	159 (77,8%)
Максимальный уровень АДдиаст. 90 мм.рт ст. и выше	56 (66,7%)	50 (80%)	21 (88,9%)	133 (78%)	26 (77,4%)	159 (77,8%)
Наличие отеков	70 (83,8%)	47 (75%)	24 (100%)	141 (82,9%)	30 (87%)	173 (84,7%)
Выраженная протеинурией (более 5 г/л (сут.))	28 (33,3%)	16 (25%)	5 (22,2%)	46 (26,8%)	9 (25,8%)	54 (26,4%)

На основании анализа четырехпольных таблиц произведена оценка значимость различий частоты выявления клинических симптомов ПЭ в зависимости от наличия ДЦЭ (Таблица 4.11).

Таблица 4.11 – Значимость связи между маркерами тяжелой ПЭ и наличием ДЦЭ в сравнении с ее отсутствием

Параметр	χ^2 , p
Максимальный уровень АДсист. 140 мм.рт ст. и выше	$\chi^2=0,04$; p = 0,84
Максимальный уровень АДдиаст. 90 мм.рт ст. и выше	$\chi^2=0,004$; p = 0,95
Наличие отеков	$\chi^2=0,24$; p = 0,63
Выраженная протеинурией (более 5 г/л (сут.))	$\chi^2=0,01$; p = 0,92

Таким образом, в результате настоящего исследования не установлено достоверной связи между маркерами тяжелой ПЭ (АД=140/90 мм.рт.ст. и выше, суточная протеинурия 5 г/л) и наличием ДЦЭ. Отметим, что у 87,4%

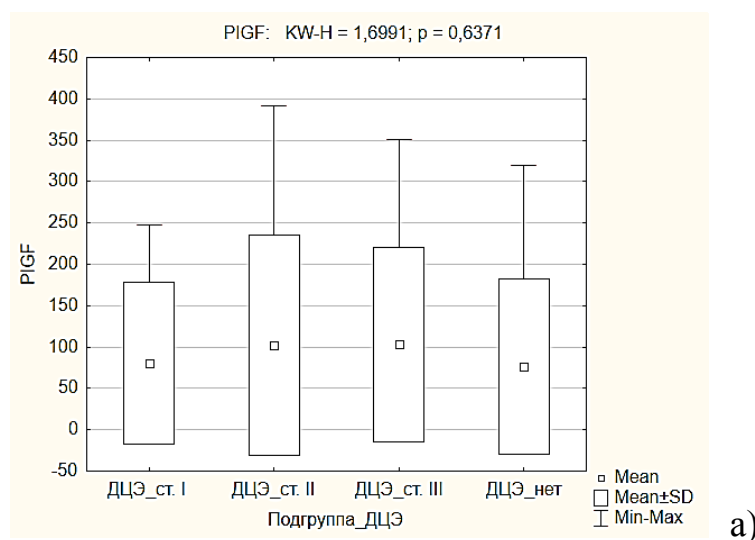
пациенток с ПЭ присутствовал отечный синдром при наличии ДЦЭ (82,9%), независимо от степени выраженности ДЦЭ, и при ее отсутствии (87%).

Рассматривая уровень плацентарных и ангиогенных маркеров как известный фактор прогноза тяжелой ПЭ, была проведена сравнительная оценка уровней PIGF, рецепторов VEGF и VEGF-A (Таблица 4.12).

Таблица 4.12 – Уровень плацентарных и ангиогенных маркеров у пациенток с ПЭ исходя из наличия ДЦЭ, ее степени выраженности, или ее отсутствия

Параметр	ДЦЭ (Все)		ДЦЭ=ДЦЭ_с т. I		ДЦЭ=ДЦЭ_с т. II		ДЦЭ=ДЦЭ_ст . III		ДЦЭ=нет	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
PIGF	96,2 0	117, 84	80,8 5	97,93	102,1 4	132,91	103,4 5	117,43	76,3 6	106, 09
Рецепторы VEGF	1,28	1,58	1,47	2,02	1,36	1,61	0,82	0,61	1,74	2,07
VEGF-A	35,1 4	108, 88	20,9 8	22,35	54,12	154,54	11,83	7,60	63,9 0	153, 55

Достоверных отличий в уровне плацентарных и ангиогенных маркеров при наличии ДЦЭ, не зависимо от степени, и ее отсутствии установлено не было (Рисунок 4.16).



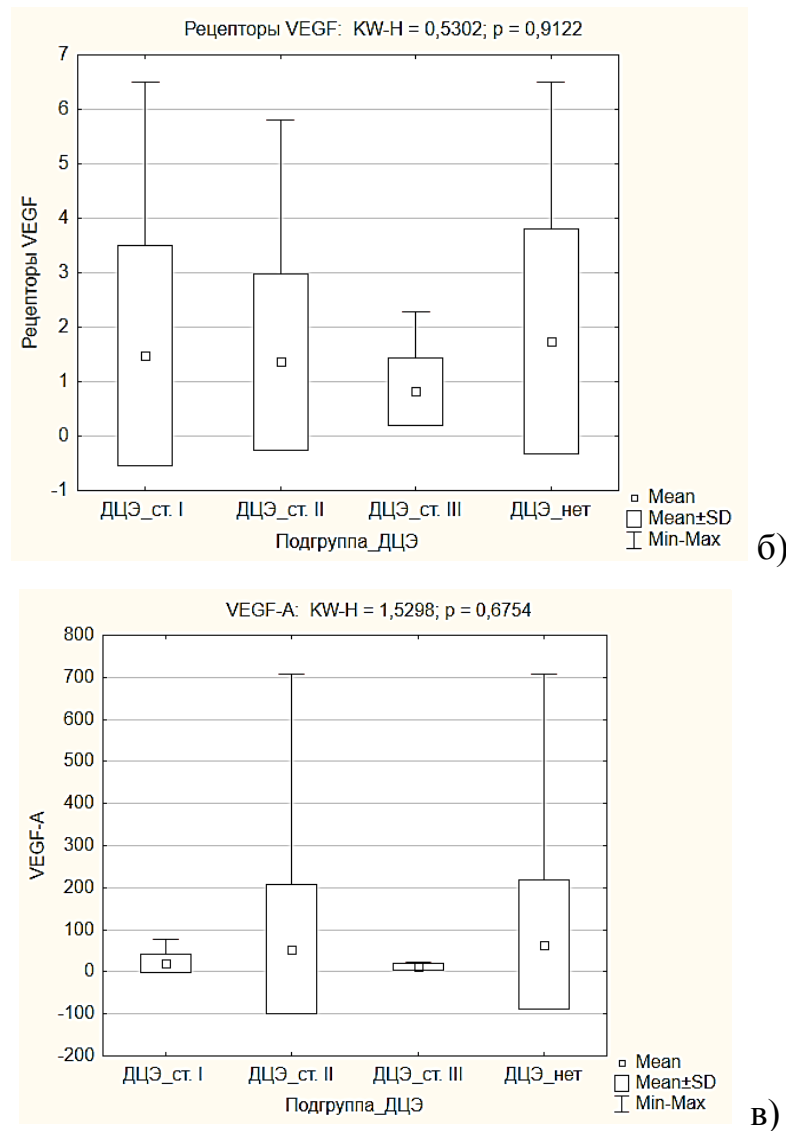


Рисунок 3.16 - Уровень плацентарного фактора роста (PlGF) (а), сосудисто-эндотелиального роста (VEGF) (б) и рецептора сосудисто-эндотелиального роста (VEGF-A) (в) в зависимости от степени компенсации ДЦЭ.

Метод родоразрешения зависел от тяжести ПЭ, и у 50-88% пациенток был представлен кесаревым сечением (Рисунок 4.17).

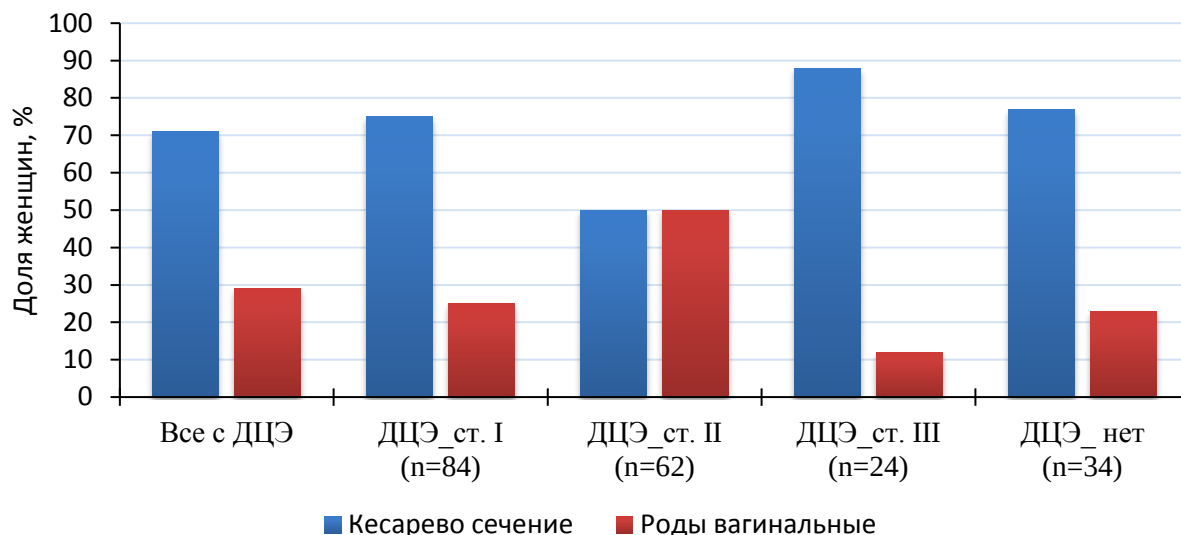


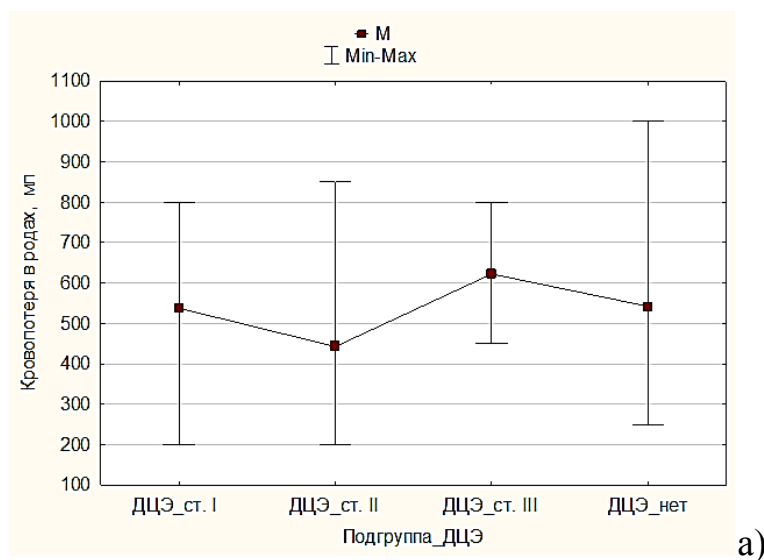
Рисунок 4.17 - Метод родоразрешения пациенток групп исследования

При сравнении степень зрелости шейки матки по Бишоп перед родоразрешением достоверных отличий установлено не было (Таблица 4.13)

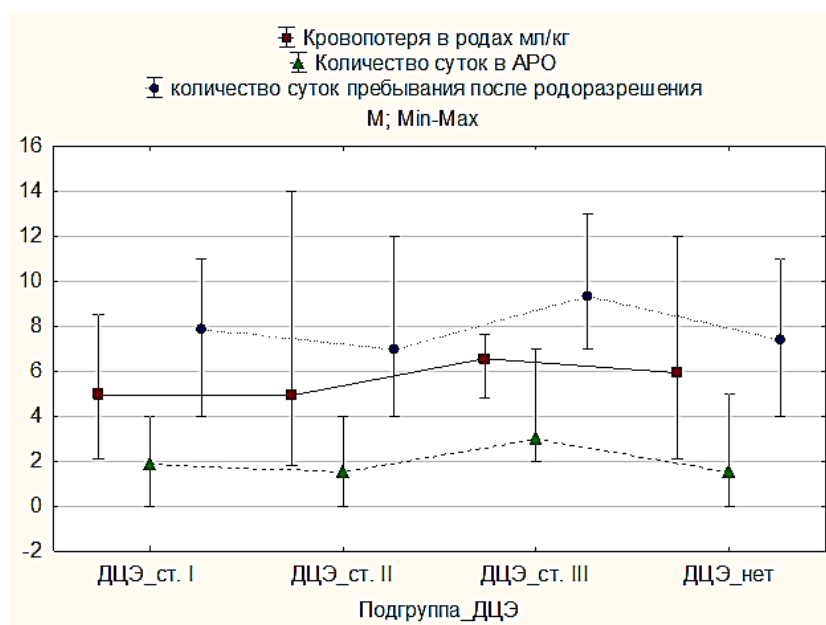
Таблица 4.13- Степень зрелости шейки матки перед родоразрешением по Bishop

	ДЦЭ (Все)	ДЦЭ ст. I (n=84)	ДЦЭ ст. II (n=62)	ДЦЭ ст. III (n=24)	ДЦЭ нет (n=34)
Баллы	M±SD (95% CIsD)				
	3,00±3,08 (2,53-3,94)	2,75±3,19 (2,26-5,42)	3,5±3,2 (2,44-4,68)	2,22±2,77 (1,87-5,31)	3,33±3,23 (2,57-4,34)

Послеродовая кровопотеря у пациенток с ДЦЭ и без нее так же сопоставима ($p=0,47$) (Рисунок 4.18). При сравнении кровопотери при различной степени ДЦЭ были 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 степени ($442,5 \pm 185,87$ и $622,22 \pm 134,89$ мл соответственно, $p=0,015$). Таким образом, при наличии ДЦЭ наибольшая кровопотеря соответствовала ДЦЭ III степени.



а)



б)

Рисунок 4.18 - Послеродовая кровопотеря общая (а) и в мл/кг, длительность пребывания в отделении анестезиологии и реанимации, в послеродовом отделении (б) у пациенток с ДЦЭ и без нее

Количество суток в АРО было сопоставимо для пациенток с ДЦЭ I и II ст. ($1,83 \pm 1,19$ и $1,5 \pm 1,43$ суток соответственно, $p=0,5$), с ДЦЭ I и III ст. ($1,83 \pm 1,19$ и $3,0 \pm 1,66$ суток соответственно, $p=0,08$), но отличалось при ДЦЭ II и III ст. ($1,5 \pm 1,43$ и $3,0 \pm 1,66$ суток соответственно, $p=0,019$).

Количество суток пребывания после родоразрешения так же было сопоставимо у пациенток с ДЦЭ и без нее была сопоставима ($7,73 \pm 2,19$ и $7,7 \pm 1,92$

суток соответственно, $p=0,51$), но значительно отличаться при ДЦЭ II и III ст. ($6,95 \pm 1,91$ и $9,33 \pm 2,12$ суток соответственно, $p=0,006$).

Кровопотеря, количество суток пребывания в АРО после родоразрешения и в послеродовом отделении соответствовали тяжести ПЭ и методу родоразрешения. Тем не менее, полученные взаимосвязи с наличием и выраженностью ДЦЭ представляют интерес.

Так, например, были изучена динамика восстановления неврологической функции, изменения частоты выявления ДЦЭ и степени ее выраженности после родоразрешения (Рисунок 4.19). Доля пациенток с исходной степенью ДЦЭ значительно менялась, начиная с первых суток после родоразрешения. Например, доля пациенток с ДЦЭ III ст. на 1-е сутки после родоразрешения у пациенток с данной степенью ДЦЭ до родоразрешения составила лишь 22%, на 3-4-е сутки – не выявлялась ни у кого. Признаки ДЦЭ отсутствовали уже на 1-е сутки после родоразрешения у 8% пациенток с исходной I ст. ДЦЭ и 10% пациенток с исходной II ст. ДЦЭ, на 3-4-е сутки после родоразрешения – у 92% пациенток с исходной I ст. ДЦЭ и 60% пациенток с исходной II ст. и 22% с III ст. ДЦЭ. Таким образом, родоразрешение сопровождалось значительной положительной динамикой в ХрНМК, 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%), что свидетельствует о длительной реконвалесценции пациенток с декомпенсированной ДЦЭ, не ограничивающейся 3-4 днями после родоразрешения и требующего последующего наблюдения, долгосрочного в том числе.

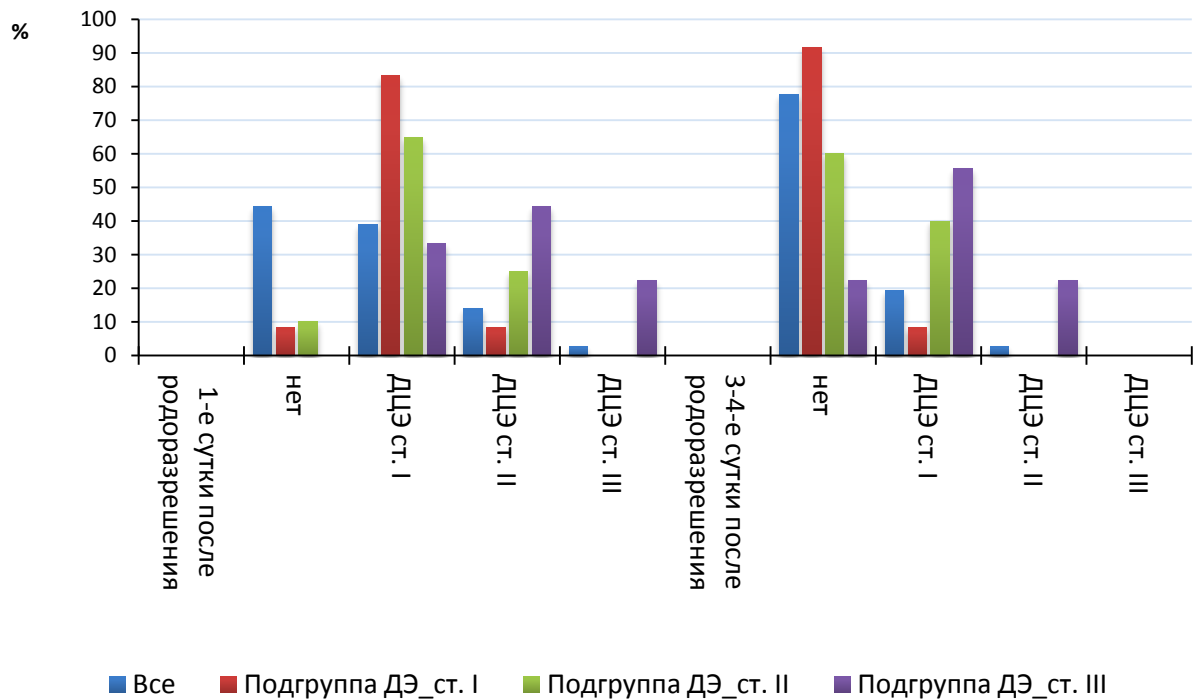
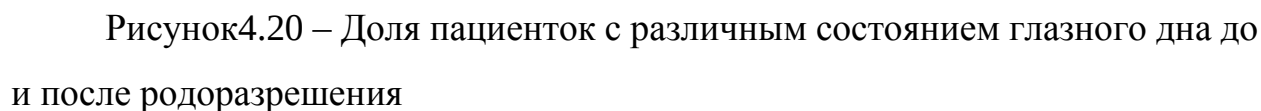


Рисунок 4.19 – Соответствие степени выраженности ДЦЭ, имеющейся до родоразрешения, степени ДЦЭ после родоразрешения

Не менее важным критерием тяжести ПЭ и отражением нарушения сосудистого тонуса, общего периферического сосудистого сопротивления является состояние глазного дна. Доля пациенток с ДЦЭ различной степени выраженности или ее отсутствием, имеющие различные изменения ангиопатии сетчатки, признаки ретинопатии до и после родоразрешения, отражена на рисунке 4.20.

Рассматривая увеличение периферической резистентности микроциркуляторных сосудов как патогенетический маркер ПЭ, в настоящем исследовании представляла интерес объективная оценка особенностей кровотока (индекса резистентности, ИР) в артериях глаза и орбиты и почечных артериях, что позволяло выявить взаимосвязь между ДЦЭ, ее степенью выраженности. Оказалось, что показатели доплерометрии артерий глаза и его орбиты, почек соответствовали степени ДЦЭ, как до, так и после родоразрешения (Таблица 4.14).



Параметр	ДЦЭ (Все)		ДЦЭ ст. I		ДЦЭ II ст.		ДЦЭ III ст.		ДЦЭ нет	
	М	SD	М	SD	М	SD	М	SD	М	SD
Допплерометрия артерий глаза и орбиты										
IR: центральная артерия сетчатки - до родоразрешения. S	0,71	0,11	0,67	0,09	0,70	0,12	М	SD	0,71	0,11

IR: центральная артерия сетчатки - до родоразрешения, D	0,72	0,11	0,68	0,10	0,73	0,12	0,75	0,06	0,66	0,08
IR: центральная артерия сетчатки - 3 сутки после родоразрешения, S	0,64	0,12	0,61	0,15	0,63	0,10	0,71	0,12	0,58	0,13
IR: центральная артерия сетчатки - 3 сутки после родоразрешения, D	0,62	0,14	0,57	0,14	0,61	0,14	0,68	0,12	0,57	0,13
Допплерометрия почечных артерий										
IR: почечная артерия - до родоразрешения, S	0,71	0,08	0,73	0,09	0,70	0,08	0,74	0,05	0,72	0,08
IR: почечная артерия - до родоразрешения, D	0,71	0,08	0,72	0,09	0,70	0,09	0,74	0,06	0,72	0,08
IR: почечная артерия - после родоразрешения, S	0,59	0,07	0,63	0,04	0,57	0,07	0,60	0,06	0,59	0,08
IR: почечная артерия - после родоразрешения, D	0,58	0,07	0,64	0,04	0,56	0,08	0,61	0,04	0,57	0,07

Показатели ИР центральная артерия сетчатки и почечной артерии при ДЦЭ и ее отсутствии были сопоставимы слева и справа как до родоразрешения, так и после него ($p>0,05$). Не было выявлено отличий при ДЦЭ I и II ст., ДЦЭ II и III ст. Достоверные отличия имелись между ИР артерии сетчатки слева при ДЦЭ I и III ст. ($0,67\pm0,95$ и $0,72\pm0,06$ соответственно, $p=0,048$).

При сравнении доплерометрии почечных артерий было установлено достоверное снижение ИР после родоразрешения у пациенток с ДЦЭ II ст. (с $0,7\pm0,08$ до $0,57\pm0,07$ слева ($p=0,0001$), с $0,7\pm0,09$ до $0,56\pm0,08$ справа ($p=0,00008$) и с ДЦЭ III ст. (с $0,74\pm0,05$ до $0,60\pm0,06$ слева ($p=0,005$), с $0,74\pm0,06$ до $0,61\pm0,04$ справа ($p=0,004$)).

Оценка доплерометрии сосудов глаза и его орбиты, почек у пациенток с ПЭ и облученной ею ДЦЭ требуют последующего изучения. Так, например, при обучении автоматизированных нейронных сетей, в которых показана высокая доля правильного обучения нейронных сетей как для артерий глаза и

орбиты (91,67%), так и артерий почек (95,65%), но очень низкие для валидации и тестирования (таблица 4.15).

Таблица 4.15 – Нелинейные связи между ДЦЭ различной степени или ее отсутствием и доплерометрией артерий глаза, его орбиты и почек. Результаты обучения нейронных сетей.

Название сети	Точность обучения (Training perf.)	Точность тестирования (Test perf.)	Точность валидации (Validation perf.)	Алгоритм обучения (Training algorithm)	Ошибка функции (Error function)	Функция активации (Hidden activation)	Выходная функция активации Output activation
Для ИР артерии сетчатки и орбиты глаз где: целевые переменные (Categorical target) – ДЦЭ различной степени или ее отсутствие непрерывные входящие переменные (Continuous input) – ИР артерии глаза и орбиты, правой и левой, до и после родоразрешения							
MLP 8-6-4	91,67	80,0	25,0	BFGS 75	SOS	Exponential	Exponential
Для артерий почек где: целевые переменные (Categorical target) – ДЦЭ различной степени или ее отсутствие непрерывные входящие переменные (Continuous input) – 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

Для ИР артерий глаза и орбиты доля правильных ответов при обучении нейронных сетей для ДЦЭ III ст. составила 33,33%, для ДЦЭ I и II ст. и ее отсутствия – 100% (Рисунок 4.21).

Для артерий почек доля правильных ответов при обучении нейронных сетей для ДЦЭ I ст. составила 50%, для ДЦЭ II и III ст. и ее отсутствия – 100% (Рисунок 4.22).

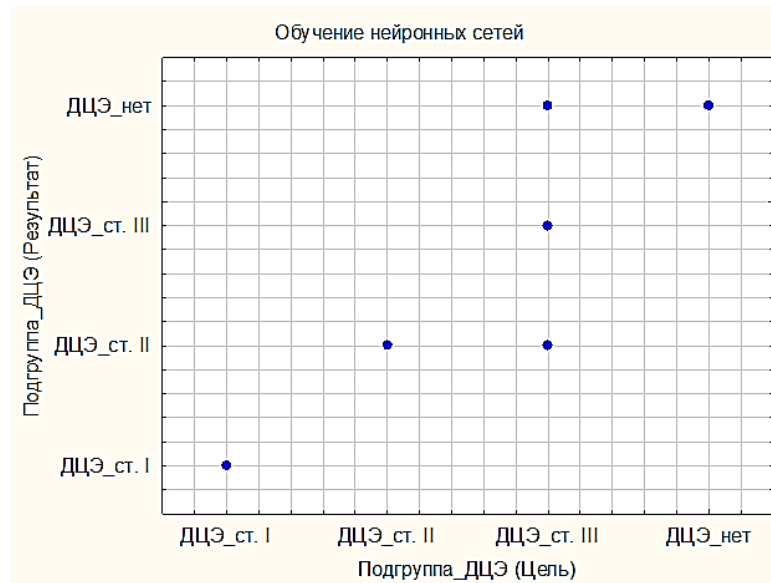


Рисунок 4.21 - Соответствие полученных ответов истинной степени ДЦЭ при обучении нейронных сетей, где непрерывными входящими переменными являются ИР артерии глаза и орбиты, правой и левой, до и после родоразрешения.

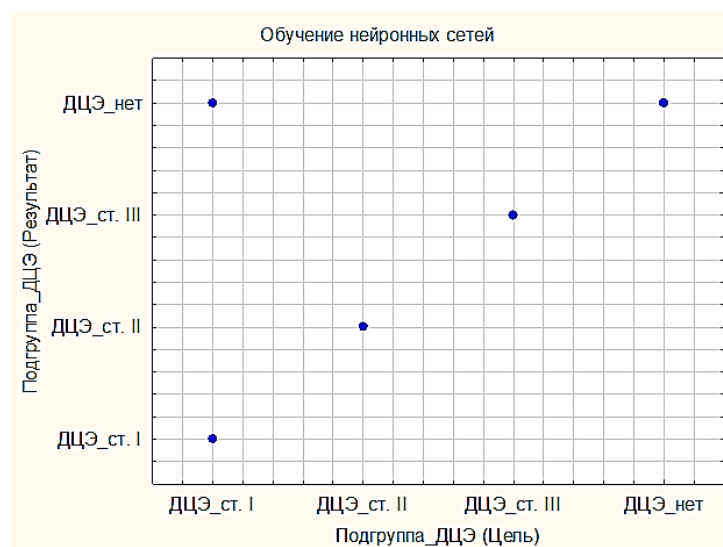


Рисунок 4.22 - Соответствие полученных ответов истинной степени ДЦЭ при обучении нейронных сетей, где непрерывными входящими переменными являются ИР артерии почек, правой и левой, до и после родоразрешения

Взаимосвязь и динамика между клиническо-лабораторными маркерами ПЭ различной степени тяжести и выраженностью ДЦЭ до и после родоразрешения представлена в таблице 4.16.

Таблица 4.16 – Клиническо-лабораторные маркеры ПЭ различной степени тяжести и выраженностью ДЦЭ

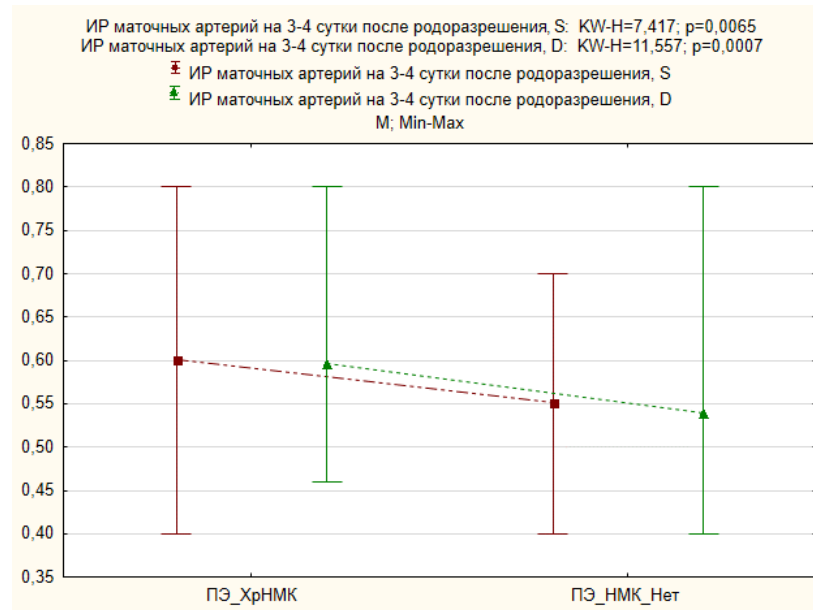
Подгруппа ДЦЭ	Тяжесть ПЭ	Отеки	Глазное дно			Неврологический статус			АД (max)		Протеинурия (max) до родоразрешения	
			До родоразрешения	1-е сутки после родоразрешения	3-4-е сутки после родоразрешения	До родоразрешения	После родоразрешения	После родоразрешения на 3 сутки	Сист.	Диаст.	В сутки	Разовая порция
ДЦЭ_Нет	Умеренная	I ст.	АПС Ia ст.	АПС Ia ст.	Норма	ДЭ_ст. II	ДЭ_ст. I	Нет	180	120	0	0,4
	Умеренная	I ст.	Норма	Норма	Норма	Нет	Нет	Нет	160	100	2,92	4
	Умеренная	Нет	Норма	Норма	Норма	Нет	ДЭ_ст. I	Нет	130	90		1,98
	Тяжелая	I ст.	АПС Ia ст.	Норма	Норма	Нет	Нет	Нет	130	80	0	3,2
	Тяжелая	I ст.	РПБ	РПБ	АПС Ib ст.	Нет	Нет	Нет	200	110	0,85	1,96
	Умеренная	Нет	Норма	Норма	Норма	Нет	Нет	Нет	130	80	1,55	1,06
	Тяжелая	II ст.	Норма	Норма	Норма	Нет	Нет	Нет	120	80	10,2	8,6
	Тяжелая	I ст.	АПС Ia ст.	АПС Ia ст.	Норма	Нет	Нет	Нет	180	110	8,1	19,7
	Умеренная	II ст.	Норма	Норма	Норма	Нет	Нет	Нет	140	90	0	1,96
	Тяжелая	I ст.	АПС Ia ст.	АПС Ia ст.	АПС Ia ст.	Нет	Нет	Нет	170	100	17,2	4,2
	Умеренная	I ст.	АПС Ia ст.	АПС Ia ст.	АПС Ia ст.	Нет	Нет	Нет	177	130	4,3	3,96
	Тяжелая	Нет	АПС Ib ст.	АПС Ib ст.	АПС Ia ст.	Нет	Нет	Нет	140	110	0	0,75
	Тяжелая	II ст.	АПС Ia ст.	АПС Ia ст.	Норма	Нет	Нет	Нет	170	100	19	37
	Тяжелая	I ст.	Норма	Норма	Норма	Нет	Нет	Нет	170	100	7,3	14,8
	Тяжелая	Нет	Норма	Норма	Норма	Нет	Нет	Нет	140	90	2,3	2,36
	Умеренная	I ст.	АПС Ia ст.	АПС Ia ст.	Норма	Нет	Нет	Нет	170	115	2,07	4,4
ДЦЭ_Е	Тяжелая	I ст.	РПБ	РПБ	РПБ	Нет	Нет	Нет	200	100	9	2,96
	Тяжелая	II ст.	АПС Ia ст.	АПС Ia ст.	Норма	ДЭ_ст. I	ДЭ_ст. I	Нет	160	80	1,02	0,25

Подгруппа ДЦЭ	Тяжесть ПЭ	Отеки	Глазное дно			Неврологический статус			АД (max)		Протеинурия (max) до родоразрешения	
			До родоразрешения	1-е сутки после родоразрешения	3-4-е сутки после родоразрешения	До родоразрешения	После родоразрешения	После родоразрешения на 3 сутки	Сист.	Диаст.	В сутки	Разовая порция
	Тяжелая	Нет	Норма	Норма	Норма	ДЭ_ст. I	ДЭ_ст. I	Нет	170	100		0,68
	Тяжелая	I ст.	АПС Ia ст.	АПС Ia ст.	Норма	ДЭ_ст. I	ДЭ_ст. I	Нет	200	120	12,9	9,2
	Умеренная	I ст.	Норма	Норма	Норма	ДЭ_ст. I	ДЭ_ст. I	Нет	140	80	1,9	1,75
	Умеренная	Нет	АПС Ia ст.	АПС Ia ст.	Норма	ДЭ_ст. I	ДЭ_ст. I	Нет	160	90	1,2	1,6
	Тяжелая	I ст.	АПС Ia ст.	АПС Ia ст.	АПС Ia ст.	ДЭ_ст. I	ДЭ_ст. I	Нет	170	90	7,1	2,1
	Тяжелая	I ст.	Норма	Норма	Норма	ДЭ_ст. II	ДЭ_ст. II	ДЭ_ст. I	130	80	0	3,1
	Тяжелая	I ст.	АПС Ib ст.	АПС Ib ст.	АПС Ib ст.	ДЭ_ст. I	ДЭ_ст. I	Нет	150	110	0,66	4,5
ДЦЭ_ст. II	Тяжелая	I ст.	АПС Ia ст.	АПС Ia ст.	Норма	ДЭ_ст. I	ДЭ_ст. I	Нет	150	100	5	3,8
	Тяжелая	Нет	Норма	Норма	Норма	Нет	Нет	Нет	140	80	5,42	5,16
	Тяжелая	I ст.	Норма	Норма	Норма	Нет	Нет	Нет	140	90	9,94	9
	Тяжелая	Нет	Норма	Норма	Норма	ДЭ_ст. I	ДЭ_ст. I	Нет	120	70		9,9
	Тяжелая	Нет	АПС другого генеза	АПС другого генеза	АПС другого генеза	ДЭ_ст. I	ДЭ_ст. I	Нет	120	80		7,5
	Тяжелая	I ст.	РПБ	РПБ	АПС Ia ст.	ДЭ_ст. I	ДЭ_ст. I	Нет	150	90		9,02
	Умеренная	I ст.	АПС Ia ст.	АПС Ia ст.	Норма	ДЭ_ст. I	ДЭ_ст. I	Нет	140	90	1,4	1,2
	Умеренная	I ст.	Норма	Норма	Норма	ДЭ_ст. I	ДЭ_ст. I	Нет	180	100	0	0
	Тяжелая	II ст.	АПС Ia ст.	АПС Ia ст.	Норма	ДЭ_ст. II	ДЭ_ст. I	Нет	190	100	0	1,88
	Умеренная	Нет	Норма	Норма	Норма	ДЭ_ст. II	ДЭ_ст. II	Нет	130	90		0
	Умеренная	I ст.	АПС Ia ст.	АПС Ia ст.	Норма	ДЭ_ст. II	ДЭ_ст. I	ДЭ_ст. I	140	90	0	0,3
	Умеренная	II ст.	АПС Ia ст.	АПС Ia ст.	Норма	ДЭ_ст. II	ДЭ_ст. I	ДЭ_ст. I	159	90	0	0,45

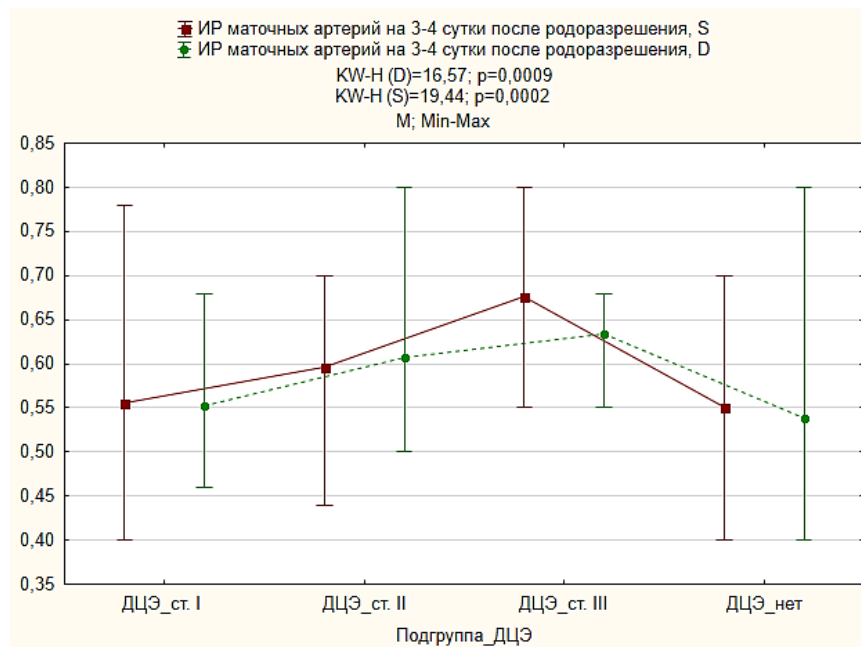
Подгруппа ДЦЭ	Тяжесть ПЭ	Отеки	Глазное дно			Неврологический статус			АД (max)		Протеинурия (max) до родоразрешения	
			До родоразрешения	1-е сутки после родоразрешения	3-4-е сутки после родоразрешения	До родоразрешения	После родоразрешения	После родоразрешения на 3 сутки	Сист.	Диаст.	В сутки	Разовая порция
	Умеренная	Нет	АПС Ia ст.	АПС Ia ст.	АПС Ia ст.	ДЭ_ст. II	ДЭ_ст. I	ДЭ_ст. I	170	100	0	0,5
	Умеренная	I ст.	АПС Ia ст.	АПС Ia ст.	Норма	ДЭ_ст. II	ДЭ_ст. I	Нет	130	70		1,5
	Умеренная	II ст.	АПС Ia ст.	Норма	Норма	ДЭ_ст. II	ДЭ_ст. I	ДЭ_ст. I	140	90		1,8
	Тяжелая	I ст.	АПС Ia ст.	АПС Ia ст.	Норма	ДЭ_ст. II	ДЭ_ст. II	ДЭ_ст. I	180	110	5,28	8,2
	Тяжелая	I ст.	РПБ	РПБ	РПБ	ДЭ_ст. II	ДЭ_ст. II	ДЭ_ст. I	160	110	2,8	4,8
	Тяжелая	I ст.	РПБ	РПБ	АПС Ib ст.	ДЭ_ст. II	ДЭ_ст. II	ДЭ_ст. I	205	120	6,2	1,1
ДЦЭ_ст. III	Тяжелая	I ст.	АПС Ia ст.	АПС Ia ст.	АПС Ia ст.	ДЭ_ст. I	ДЭ_ст. I	ДЭ_ст. I	130	90		7,38
	Тяжелая	I ст.	Норма	Норма	Норма	ДЭ_ст. I	ДЭ_ст. I	Нет	130	80		49,5
	Тяжелая	III ст.	АПС Ia ст.	АПС Ia ст.	Норма	ДЭ_ст. I	ДЭ_ст. I	Нет	130	90	5,7	3,27
	Тяжелая	I ст.	АПС Ib ст.	АПС Ib ст.	АПС Ia ст.	ДЭ_ст. III	ДЭ_ст. III	ДЭ_ст. II	180	110	12,4	39,2
	Тяжелая	I ст.	Норма	Норма	Норма	ДЭ_ст. II	ДЭ_ст. II	ДЭ_ст. I	165	105	4,6	6,35
	Тяжелая	II ст.	АПС Ia ст.	АПС Ia ст.	Норма	ДЭ_ст. III	ДЭ_ст. II	ДЭ_ст. I	180	120	1,77	1,4
	Тяжелая	I ст.	АПС Ia ст.	АПС Ia ст.	АПС Ia ст.	ДЭ_ст. III	ДЭ_ст. III	ДЭ_ст. II	190	110	1,8	5
	Тяжелая	I ст.	РПБ	РПБ	АПС Ib ст.	ДЭ_ст. III	ДЭ_ст. II	ДЭ_ст. I	180	110	3,7	4,3

Примечание: АПС – ангиопатия сетчатки, РПБ – ретинопатия беременных

Динамика реконвалесценции пациенток с ПЭ, осложнённой ДЦЭ, отражалась и в сравнении кровотока маточных артерий после родоразрешения (Рисунок 4.23).



а)



б)

Рисунок 4.23 – Показатели доплерометрии маточных артерий после родоразрешения при наличии ДЦЭ и ее отсутствии (а), при различной степени выраженности ДЦЭ (б).

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 ($0,6 \pm 0,07$, $p=0,009$).

Получена модель математического прогноза (уравнение логистической регрессии, значимость $\chi^2=45,96$ $p=0,011$) вероятного риска развития ДЦЭ (при $y>0,5$) или ее отсутствие (при $y<0,5$) у пациенток с ПЭ (Рисунок 4.24), где x - показатель ИР маточной артерии на 3-4 сутки после родов: $y=\exp(-4,157423514653+(7,6980471169911)*x)/(1+\exp(-4,157423514653+(7,6980471169911)*x))$. Точка отсечения – 0,54.

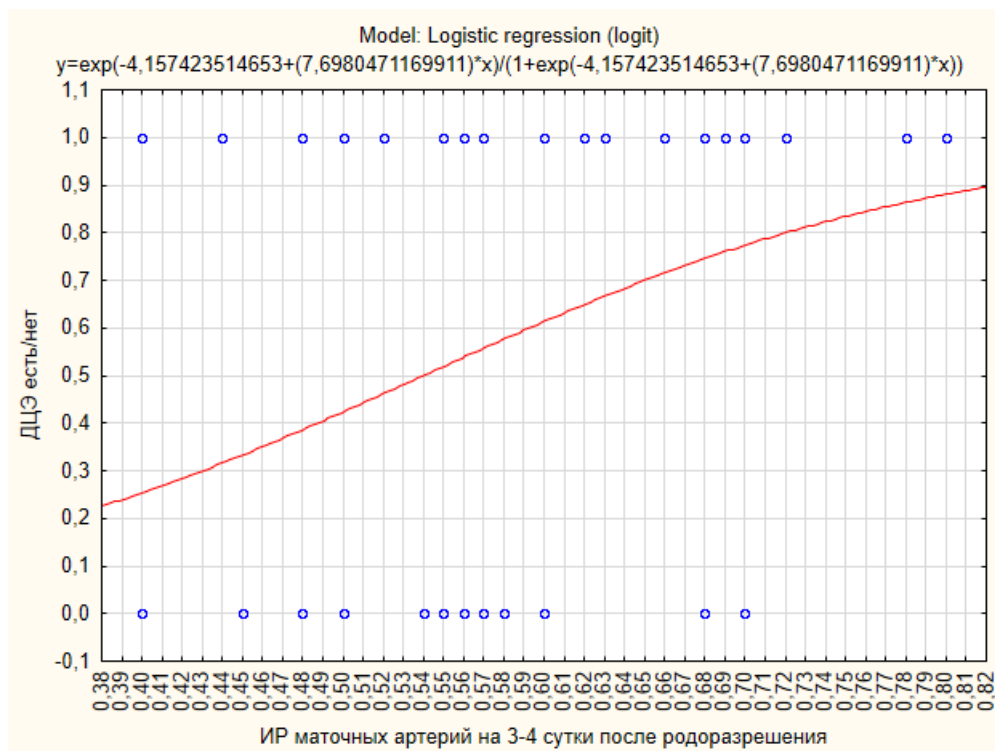


Рисунок 4.24 – Модель математического прогноза вероятного риска развития ДЦЭ (при $y > 0,5$) или ее отсутствия (при $y < 0,5$) у пациенток с ПЭ, где x – показатель ИР маточной артерии на 3-4 сутки после родов.

На основании дискриминантного анализа рассчитано дискриминантное уравнение (Таблица 4.17), где переменными являются показатели ИР правой и левой маточных артерий на 3-4 сутки после родоразрешения, позволяющее классифицировать пациенток с ДЦЭ и без нее, с ДЦЭ различной степени и без нее.

Таблица 4.17. – Дискриминация пациенток с ПЭ с ДЦЭ и без нее, с ДЦЭ различной степени и без нее, по значениям ИР маточных артерий на 3-4 сутки после родов. Уравнения дискриминантной функции.

Параметр уравнения	Группы сравнения			
	ДЦЭ есть	ДЦЭ нет		
Лямбда Уилкса =0,88, p<0,012				
Коэффициент для левой маточной артерии	52,3418	51,3114		
Коэффициент для правой маточной артерии	61,3870	52,5470		
Константа	-34,4781	-29,1262		
Лямбда Уилкса =0,75, p<0,004				
Параметр уравнения	ДЦЭ I ст.	ДЦЭ II ст.	ДЦЭ III ст.	ДЭ нет
Коэффициент для левой маточной артерии	58,0118	59,0317	74,5418	60,0337
Коэффициент для правой маточной артерии	58,1448	67,1607	61,1156	54,2730
Константа	-33,9385	-39,2417	-46,1480	-31,9954

Таким образом, доплерометрия маточных артерий, а именно –ИР, представляется достоверным параметром, отличающим течение послеродового периода пациенток с ДЦЭ различной степени выраженности или ее отсутствия.

При оценке осложнений послеродового периода установлена сопоставимая частота осложнений при наличии ДЦЭ и ее отсутствии, при ДЦЭ различной степени, которая выявлялась с частотой около 20% женщин (Таблица 4.18).

Таблица 4.18 – Частота осложнений в послеродовом периоде.

Осложнения	ДЦЭ I ст.		ДЦЭ II ст.		ДЦЭ III ст.		ДЦЭ (все)		ДЭ нет	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
Нет	72	85,71	50	80,65	19	79,17	141	82,94	30	88,24
Субинволюция матки	6	7,14	3	4,84	нет		4	2,35	2	5,88
Лохиометра	6	7,14	6	9,68	5	20,83	17	10,0	2	5,88
Кровотечение	нет		3	4,84	нет		8	4,71	нет	

Осложнения послеродового периода, безусловно, были обусловлены ПЭ и ее тяжестью. Не установлено связи между особенностями течения послеродового периода и наличием ДЦЭ и степенью ее выраженности.

Подводя промежуточный итог оценки особенностей гестации, ассоциированными с ПЭ, осложненной ХрНМК (ДЦЭ различной степени выраженности), можно отметить следующее.

Согласно поставленным задачам нами были оценены общеклинические особенности пациенток с ПЭ, осложненной ДЦЭ.

При анализе возраста, ИМТ пациенток, возраста ее мужа достоверных отличий не выявлено.

Для пациенток с ДЦЭ и ее отсутствием достоверных отличий в особенностях репродуктивного анамнеза не установлено было. Срок беременности при 1-й явке в женскую консультацию на учет по беременности был так же сопоставим. Не установлена связь между перенесенной ПЭ в анамнезе и ПЭ, осложненной ДЦЭ в настоящую беременность.

При анализе особенностей течения настоящей беременности значимых отличий в I-II триместрах беременности выявлено не выявлено.

Относительный риск развития ДЦЭ, независимо от степени ее выраженности, при тяжелой ПЭ в сравнении с умеренной незначим: ОР=1,07 (95% ДИ 0,94-1,23).

Относительный риск развития ДЦЭ, независимо от ее степени, при раннем дебюте ПЭ в сравнении с поздним незначим: ОР=1,07 (95% ДИ 0,95-1,20). Следовательно, тяжелая или ранняя ПЭ не является облигатным условием для развития ДЦЭ.

Показана значимость отличий в показателях СДО артерии пуповины при наличии ДЦЭ в сравнении с ее отсутствием ($3,41 \pm 0,08$ и $3,25 \pm 0,05$ соответственно, $p=0,00004$). Получена модель математического прогноза, согласно риск выявления ДЦЭ возрастает при показателях СДО артерии пуповины плода $3,285$ у.е. и выше.

Выявлена достоверность отличий между пациентками с ДЦЭ II ст. и ДЦЭ I ст. в сроке беременности при родоразрешении ($36,4 \pm 4,25$ и $33,0 \pm 4,67$ недель соответственно, $p=0,04$); пациентками с ДЦЭ II ст. и ДЦЭ III ст. в сроке беременности при поступлении с ПЭ в ПЦ ($35,80 \pm 4,37$ и $31,67 \pm 3,94$ недель соответственно, $p=0,02$); в сроке беременности при родоразрешении ($36,45 \pm 4,25$ и $32,11 \pm 3,66$ недель соответственно, $p=0,01$); между пациентками с ДЦЭ II ст. и ПЭ без ДЦЭ в длительности ПЭ до поступления в ПЦ ($9,65 \pm 11,25$ и $4,48 \pm 6,01$ соответственно, $p=0,04$).

Показана значимость временного интервала от первичной диагностики ПЭ до родоразрешения и, соответственно, длительность течения ДЦЭ.

Получена модель прогноза ДЦЭ II ст. в сравнении с отсутствием ДЦЭ. Длительность ПЭ 10 дней и более сопряжена с увеличением риска развития ДЦЭ II степени.

Наличие и степень выраженности ДЦЭ отражается выраженным разнообразием отличий в клинико-лабораторных маркерах ПЭ. Установлены значимые отличия между: пациентками с ДЦЭ I ст. и ДЦЭ II ст. в уровне ГГТ ($p=0,0000$); пациентками с ДЦЭ I ст. и ДЦЭ III ст. в уровне тромбоцитов до родоразрешения ($p=0,006$); АЛТ ($p=0,04$); АСТ ($p=0,04$); пациентками с ДЦЭ I

ст. и пациентками без ДЦЭ в уровне ГГТ ($p=0,047$); пациентками с ДЦЭ II ст. и ДЦЭ III ст. в уровне суточной протеинурии после родоразрешения (3 сутки) ($p=0,02$); в максимальном уровне протеинурии в однократной порции мочи до родоразрешения ($p=0,03$); в максимальном уровне протеинурии в однократной порции мочи после родоразрешения ($p=0,03$); в уровне тромбоцитов до родоразрешения ($p=0,02$); в минимальном уровне фибриногена до родоразрешения ($p=0,01$); уровне ЛДГ ($p=0,04$); в уровне ГГТ ($p=0,07$); в уровне АЛТ ($p=0,02$); в уровне АСТ ($p=0,008$); пациентками с ДЦЭ II ст. и пациентками без ДЦЭ в минимальном уровне протеинурии в однократной порции мочи до родоразрешения ($p=0,02$); в минимальном уровне РФМК ($p=0,0096$); лактата ($p=0,04$); ЩФ ($p=0,03$); протеинемии ($p=0,03$); пациентками с ДЦЭ III ст. и пациентками без ДЦЭ в максимальном уровне протеинурии в однократной порции мочи после родоразрешения ($p=0,04$); в минимальном уровне протеинурии в однократной порции мочи после родоразрешения ($p=0,016$); в уровне тромбоцитов до родоразрешения ($p=0,006$); в уровне АЛТ ($p=0,001$); в уровне АСТ ($p=0,002$).

Не установлено достоверной связи между маркерами тяжелой ПЭ (АД=140/90 мм.рт.ст. и выше, суточная протеинурия 5 г/л) и наличием ДЦЭ. Отметим, что у 87,4% пациенток с ПЭ присутствовал отечный синдром при наличии ДЦЭ (82,9%), независимо от степени выраженности ДЦЭ, и при ее отсутствии (87%).

Уровень плацентарных и ангиогенных маркеров не ассоциирован с частотой выявления ДЦЭ или ее степенью тяжести.

Послеродовая кровопотеря при ДЦЭ III ст. значительно выше, чем при ДЦЭ I ($p=0,03$), с ДЦЭ II ($p=0,02$).

Родоразрешение сопряжено значительной положительной динамикой в степени выраженности ХрНМК, обусловленной ПЭ, однако, на 3-4-е сутки у пациенток с исходной ДЦЭ III ст. может сохраняться симптоматика, характерная для ДЦЭ II ст. (22%) и I ст. (56%).

Показатели ИР центральной артерии сетчатки и почечной артерии, как маркер периферической резистентности микроциркуляторных сосудов, могут

быть сопоставимы слева и справа при ДЦЭ и ее отсутствии как до родоразрешения, так и после него ($p > 0,05$). ИР артерии сетчатки слева значительно отличался между при ДЦЭ I и III ст. ($p = 0,05$).

Установлено достоверное снижение ИР левой и правой почечных артерий после родоразрешения по сравнению с показателями до родоразрешения у пациенток с ДЦЭ II ст. ($p = 0,0001$ и $p = 0,00008$ соответственно) и с ДЦЭ III ст. ($p = 0,005$ и $p = 0,004$ соответственно).

Установлена нелинейная связь между показателями ИР сосудов глаза и его орбиты, почек и наличием или отсутствием ДЦЭ (правильность обучения автоматизированных нейронных сетей для артерий глаза и орбиты составила 91,67%, для артерий почек 95,65%; между показателями ИР сосудов глаза и наличием ДЦЭ I и II ст. и ее отсутствием (правильность обучения автоматизированных нейронных сетей составила 100%); между показателями ИР артерий почек и ДЦЭ II и III ст. и ее отсутствием (доля правильных ответов при обучении нейронных сетей составила 100%).

ИР маточных артерий на 3-4 сутки после родоразрешения при наличии ДЦЭ отличаются значительно более высокими показателями, чем при ее отсутствии ($p < 0,05$). ДЦЭ III ст. отличается наиболее высокими значениями ИР левой и правой маточных артерий в сравнении с ДЦЭ I ст. ($p < 0,01$), с ДЦЭ II ст. ($p < 0,01$).

ГЛАВА 5. НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ АЛГОРИТМА ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ОСОБЕННОСТЕЙ ГЕСТАЦИИ, АССОЦИИРОВАННЫХ С НАРУШЕНИЕМ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Полученные результаты исследования позволили убедительно доказать, что для беременных/родильниц с ОНМК или с ПЭ, осложненной ПЭ или нет, существуют принципиальные отличия, определяемые общеклиническими и лабораторными параметрами. На основании ДА были получены уравнения дискриминантной функции, классифицирующие беременных с ОНМ и ПЭ, осложненной ДЦЭ или нет, переменными в которых являются эти параметры (Таблица 5.1).

Таблица 5.1. – Дискриминация пациенток с ПЭ с ДЦЭ и без нее, с ОНМК. 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
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

Параметр уравнения	Группы сравнения		
	ХрНМК	ПЭ без ДЦЭ	ОНМК
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

На основании общего дискриминантного анализа для некоторых параметров были получены достоверные предикторные значения с 95%-ми предикторными интервалами (ПИ), указанные в таблице 5.2.

Таблица 5.2. – Предикторные клинико-лабораторные значения параметров, дифференцирующих беременных с гестационно обусловленным ОНМК или ХрНМК, и без него

	Предикторное значение	-95% ПИ	+95% ПИ
Срок беременности при нарушении мозгового кровообращения			
ХрНМК	33,92683	25,22533	42,62833
ПЭ без ДЦЭ	33,96774	25,23289	42,70259
ОНМК	37	28,13812	45,86188
ИМТ			
ХрНМК	32,49	17,28922	47,6926
ПЭ без ДЦЭ	32,56	16,96679	48,15321
ОНМК	23	6,37758	39,62242
Сист_АД_Max			

	Предикторное значение	-95% ПИ	+95% ПИ
ХрНМК	164,5	113,6939	215,3061
ПЭ без ДЦЭ	152	99,8854	204,1146
ОНМК	131,25	75,6956	186,8044
Диаст_АД_Мах			
ХрНМК	98,41	68,36307	128,4551
ПЭ без ДЦЭ	94	63,18013	124,8199
ОНМК	82,5	49,64591	115,3541
РФМК min (крови)			
ХрНМК	23,27	11,55277	34,99268
ПЭ без ДЦЭ	19,7	7,67819	31,72181
ОНМК	19,5	6,68471	32,31529
Креатинин (крови)			
ХрНМК	71,4	19,87855	122,9215
ПЭ без ДЦЭ	67,5	14,6516	120,3484
ОНМК	54,55	-1,78659	110,8866
Мочевина (крови)			
ХрНМК	4,71	-0,43915	9,85824
ПЭ без ДЦЭ	4,827	-0,4543	10,1083
ОНМК	5,325	-0,30489	10,95489
ГГТ (крови)			
ХрНМК	26,97	-9,6403	63,58577
ПЭ без ДЦЭ	26,4	-11,156	63,95602
ОНМК	50,98	10,9401	91,00985

Представлял значительно больший интерес поиск высокоинформативных параметров, принципиально дифференцирующих беременных с гестационно обусловленным ОНМК или ХрНМК (ДЦЭ вследствие ПЭ). На основании

проведенного исследования представилось возможным дифференцировать достоверные отличия.

Пациентки с ОНМК в отличие от ХрНМК были только жительницами Краснодарского края ($\chi^2=19,35$, $p<0,0001$), с отсутствующей преконцепционной подготовкой в абсолютном числе ($\chi^2=6,93$, $p=0,009$).

Пациенток с ОНМК отличал более низкие значения таких параметров, как ИМТ, число беременностей в анамнезе, систолическое и диастолическое артериальное давление, минимальной доли растворимых фибрин-мономер комплексов, креатинина в крови, клиренса креатинина, альбумин- и протеинемии; более высокие значения срока беременности при поступлении в ПЦ, АЧТВ до и на 3-4 сутки после родов, гемоглобина и тромбоцитов, ГГТ и ЩФ до родоразрешения (Таблица 5.3).

Таблица 5.3 – Клинико-лабораторные критерии, дифференцирующие беременных с гестационно обусловленным ОНМК или ХрНМК

Параметр	ОНМК		ХрНМК		p
	М	SD	М	SD	
ИМТ	20,85	1,43	31,83	5,83	0,00
Беременность по счету	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
Сист_АД_Мах, мм.рт.ст.	129,00	21,91	158,39	24,68	0,01
Диаст_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

Параметр	ОНМК		ХрНМК		p
	М	SD	М	SD	
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

Используя бинарную логистическую регрессию, были получены уравнения, позволяющие сравнить вероятный риск развития ОНМК или ХрНМК при беременности на основании клинико-лабораторных параметров. Установлено, что риски ОНМК и ХрНМК, ассоциированные с беременностью, могут быть сопряжены не только с ИМТ и ее артериальным давлением, но и биохимическими показателями крови, отражающих функцию системы гемостаза, почек и печени.

Учитывая значимость отличий ИМТ, было рассчитано уравнение логистической регрессии (Рисунок 5.1), представляющее модель прогнозирования вероятности ОНМК (при $y > 0,5$) или ХрНМК (при $y < 0,5$) на основании данного параметра:

$$y = \exp(29,300565173665 + (-1,214150901276) \cdot x) / (1 + \exp(29,300565173665 + (-1,214150901276) \cdot x))$$

($\chi^2 = 79,19$ $p = 0,00000$). Значением, определяющим различие прогноза, является ИМТ=24.

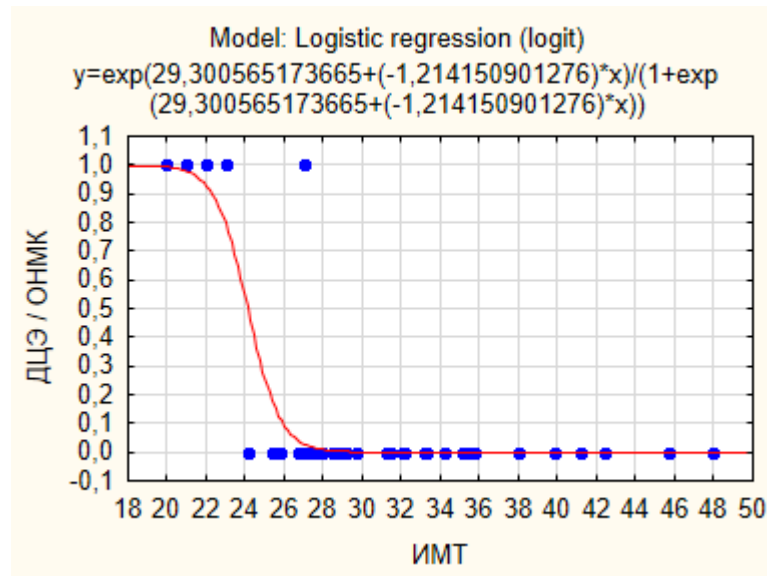


Рисунок 5.1. – Модель логистической регрессии, основанная на показателе ИМТ. При $y < 0,5$ – доминирует риск ХрНМК, при $y > 0,5$ – доминирует риск ОНМК.

Для максимального уровня систолического АД уравнение логистической регрессии (Рисунок 5.2), представляющее модель прогнозирования вероятности ОНМК (при $y > 0,5$) или ХрНМК (при $y < 0,5$) на основании данного параметра: $y = \exp(6,7049397142063 + (-,0618651828114) * x) / (1 + \exp(6,7049397142063 + (-,0618651828114) * x))$ ($\chi^2 = 6,85$, $p = 0,009$). Значением, определяющим различие прогноза, является АДсист=108 мм.рт.ст.

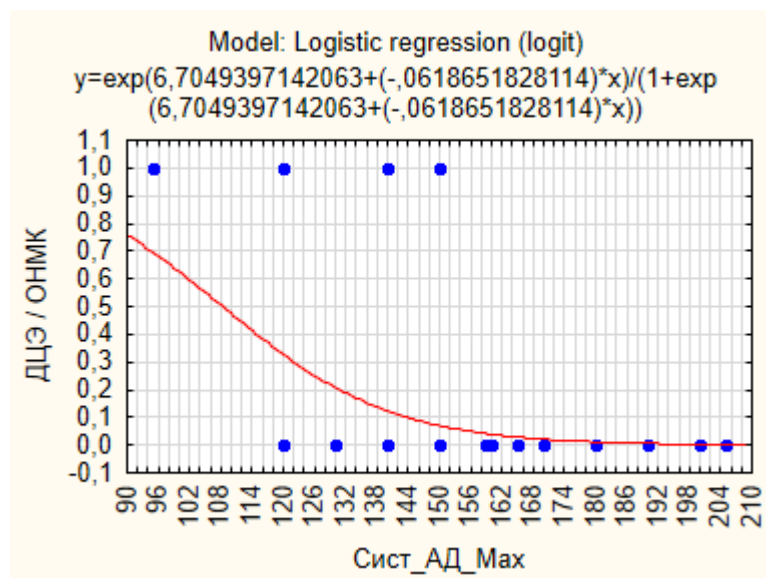


Рисунок 5.2. – Модель логистической регрессии, основанная на максимальном уровне систолического АД. При $y < 0,5$ – доминирует риск ХрНМК, при $y > 0,5$ – доминирует риск ОНМК.

Отражением связи между риском острого или хронического нарушения кровообращения явился показатель системы гемостаза, а именно, минимальный уровень РФМК, определяемый у пациентки за время наблюдения. Для минимального уровня РФМК уравнение логистической регрессии (Рисунок 5.3), представляющее модель прогнозирования вероятности ОНМК (при $y > 0,5$) или ХрНМК (при $y < 0,5$) на основании данного параметра, выглядит следующим образом:

$$y = \exp(3,5940506533538 + (-,1980015422546) * x) / (1 + \exp(3,5940506533538 + (-,1980015422546) * x))$$

($\chi^2 = 19,21$ $p = 0,00001$). Значением, определяющим различие прогноза, является РФМК=18 мг/%.

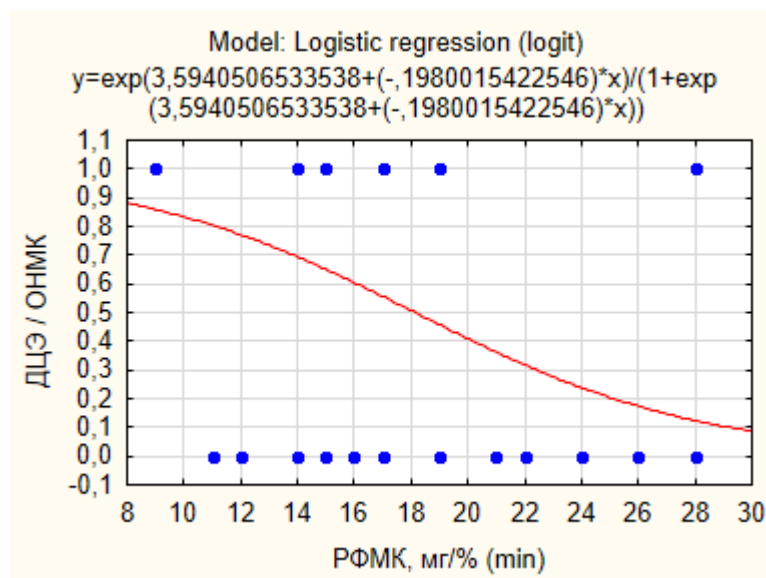


Рисунок 5.3. – Модель логистической регрессии, основанная на минимальном уровне систолического РФМК крови. При $y < 0,5$ – вероятен риск ХрНМК, при $y > 0,5$ – вероятен риск ОНМК.

В рамках настоящего исследования не представляется возможным проследить патогенетическую цепь событий, обуславливающие различный уровень данного показателя крови и его значительно более низкий уровень при ОНМ, чем при ХрНМК. Тем не менее, представляется важным отметить, что данный показатель, как и АЧТВ до родоразрешения, дифференцирующий пациенток с ОНМК, ХрНМ и ПЭ без ДЦЭ, отражают значимость изменений в системе гемостаза в развитии цереброваскулярных нарушений, ассоциированных с беременностью.

Значимым фактором оценки вероятного риска ОНМК и ХрНМК явился высокоинформативный маркер функции почек – креатинин. И, если при ПЭ патогенез нарушения почек как отражение ПЭ изучен достаточно подробно, то в настоящем исследовании подтверждено, что ОНМК, ассоциированные с беременностью, так же взаимосвязаны с изменением данного параметра. Для уровня креатинина крови уравнение логистической регрессии (Рисунок 5.4), представляющее модель прогнозирования вероятности ОНМК (при $y > 0,5$) или ХрНМК (при $y < 0,5$) на основании данного параметра, выглядит следующим

образом:

$y = \exp(1,8014493714459 + (-,0360209089196) * x) / (1 + \exp(1,8014493714459 + (-,0360209089196) * x))$ ($\chi^2 = 5,16$, $p = 0,02$). Значением, определяющим различие прогноза, является уровень креатинина = 50 мк моль/л.

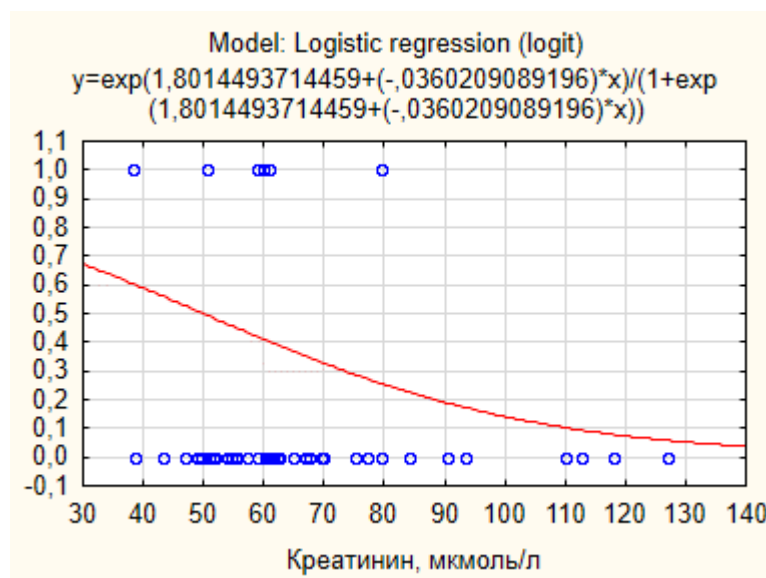


Рисунок 5.4. – Модель логистической регрессии, основанная на уровне креатинина крови. При $y < 0,5$ – вероятен риск ХрНМК, при $y > 0,5$ – вероятен риск ОНМК.

Функция печени, являющаяся известным маркером ПЭ и ее тяжести, так же оказалась значимой при оценке вероятного риска ОНМК, в том числе. Два биохимических параметра крови (ГГТ и ЩФ), оказались высокоинформативными для оценки вероятного риска ОНМК или ХрНМК.

Для уровня ГГТ крови уравнение логистической регрессии (Рисунок 5.5), представляющее модель прогнозирования вероятности ОНМК (при $y > 0,5$) или ХрНМК (при $y < 0,5$) на основании данного параметра, выглядит следующим образом: $y = \exp(-12,4909736198 + (,27391813215722) * x) / (1 + \exp(-12,4909736198 + (,27391813215722) * x))$ ($\chi^2 = 28,71$, $p = 0,0000$). Значением, определяющим различие прогноза, является уровень ГГТ = 45 Ед/л.

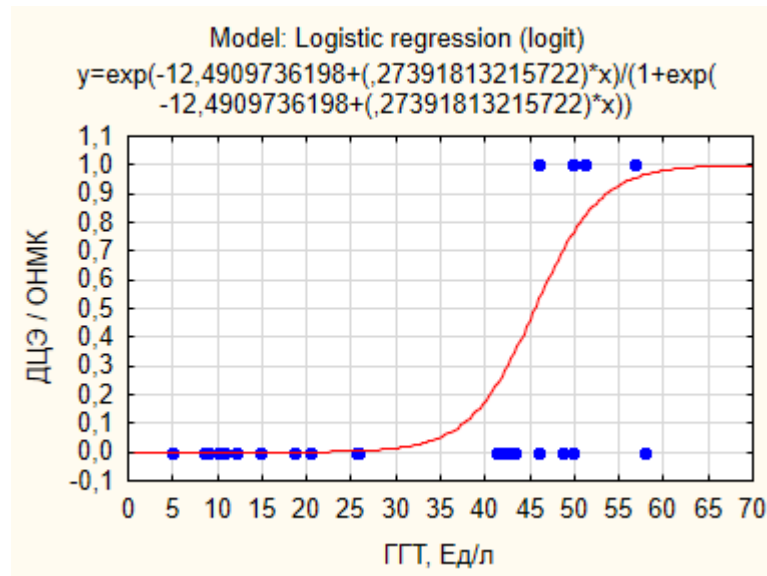


Рисунок 5.5– Модель логистической регрессии, основанная уровне ГГТ крови. При $y < 0,5$ – вероятен риск ХрНМК, при $y > 0,5$ – вероятен риск ОНМК.

Для уровня ЩФ крови уравнение логистической регрессии (Рисунок 5.6), представляющее модель прогнозирования вероятности ОНМК (при $y > 0,5$) или ХрНМК (при $y < 0,5$) на основании данного параметра, выглядит следующим образом: $y = \exp(-3,456999504885 + (0,02014367589959) \cdot x) / (1 + \exp(-3,456999504885 + (0,02014367589959) \cdot x))$ ($\chi^2 = 15,06$, $p = 0,0001$). Значением, определяющим различие прогноза, является уровень ЩФ = 170 Ед/л.

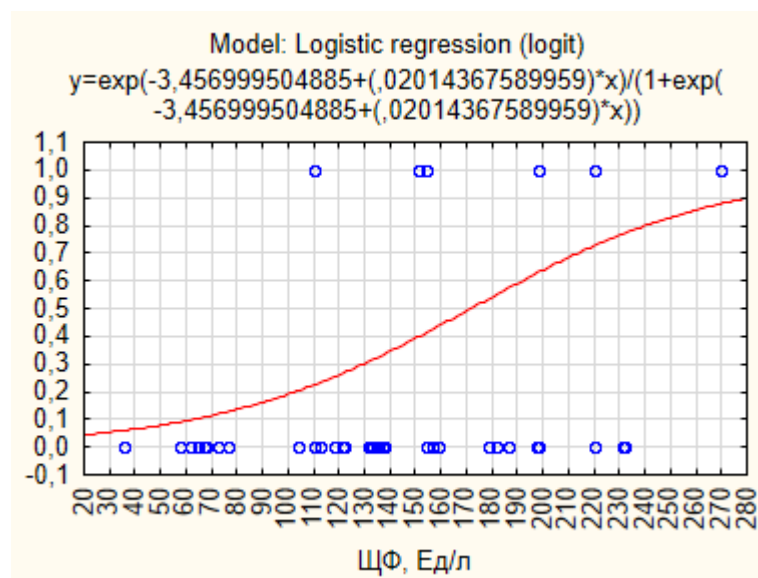


Рисунок 5.6– Модель логистической регрессии, основанная уровне ЩФ крови. При $y < 0,5$ – вероятен риск ХрНМК, при $y > 0,5$ – вероятен риск ОНМК.

Таким образом, в настоящем исследовании были установлены основные предикторы гестационно обусловленных острого или хронического (ДЦЭ у беременных с ПЭ) нарушения кровообращения, позволяющих рекомендовать лечебно-профилактические подходы, позволяющие своевременно оценить риски данных осложнений и предотвратить последствия, угрожающие здоровью матери и плода.

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 (Рисунок 5.7). 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.

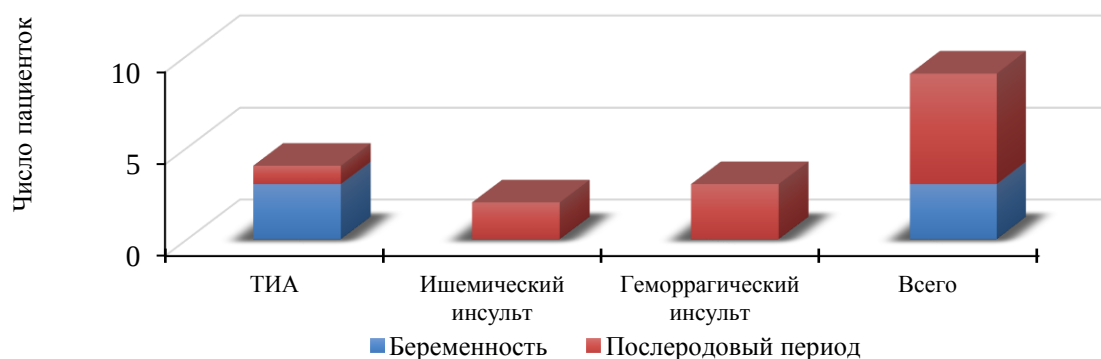


Рисунок 5.7 - Число пациенток с ОНМК, ассоциированным с беременностью, находящихся на лечении в ПСО ККБ№2 в 2018 г.

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 $Sr=87,5\%$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящем исследовании представлены принципиальные отличия особенностей течения беременности, осложненной ОНМК в сравнение с ХрНМК (ПЭ, осложненной ДЦЭ). Показано, что беременность, осложненная ОНМК, уникальна, и ее физиологическое течение при отсутствии значимых факторов риска 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 может осложниться ДЦЭ от I до III ст., и тяжелая и ранняя ПЭ не является обязательной причиной для нарушения мозгового кровообращения. В настоящем исследовании выявлены высокоинформативные критерии прогнозирования гестационных изменений (гемодинамических – повышение ИР сосудов глаза, орбиты, почек, матки; функциональных – почечных и печеночных), сопряженных с риском острого (ТИА, инсульт) или хронического (ДЦЭ вследствие ПЭ) нарушений мозгового кровообращения. На основании проведенного исследования дифференцированы особенности гестации, ассоциированные с ОНМК (инсультом и ТИА). Модель математического прогноза осложнений гестации, ассоциированных с нарушениями мозгового кровообращения, ПЭ в том числе, повышает эффективность профилактики осложнений гестации, позволяет при нормальных значениях артериального давления, не значимой протеинурии своевременно диагностировать риски развития цереброваскулярных нарушений, которые могут послужить причиной более значимых нарушений мозгового кровообращения и привести к инвалидизации женщины, предложить индивидуальную стратегию реконвалесценции в кратко- и долгосрочной перспективе.

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. Представляет интерес эффективность профилактических мер, основанных на результатах подобных исследований.

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 ($OR=3,394$ (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 выше риск родоразрешения путем кесарева сечения ($OR=4,36$ (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 преконцепционной 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 могут осложнять физиологически протекающую беременность. 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 в стадии субкомпенсации 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 с исходом.

– Рассматривать высокоинформативными предикторами ассоциированного с беременностью инсульта в сравнении с транзиторной ишемической атакой 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 СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

АРО – отделение анестезиологии и реанимации

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

БПП – биофизический профиль плода

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза

ДА – дискриминантный анализ

ДИ – доверительный интервал

Диаст – диастолическое

ДЦЭ – дисциркуляторная энцефалопатия

ДЭА – длительная эпидуральная анальгезия

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИМТ – индекс массы тела

ИР – индекс резистентности

КТ – компьютерная томография

КТГ – кардиотокография

МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра

МОНИИАГ – Московский областной научно-исследовательский институт

МППК – маточно-плодово-плацентарный комплекс

МРТ – магнитно-резонансная томография

МС – материнская смертность

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОР – относительный риск

ПИ – предикторный интервал

ПП – прегравидарная/преконцепционная подготовка

ПЭ – преэклампсия

РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы

СДО – систоло-диастолическое отношение

Сист – систолическое

ТИА – транзиторная ишемическая атака

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХрНМК – хроническое нарушение мозгового кровообращения

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЭГЗ – экстрагенитальные заболевания

ЭКГ – электрокардиография

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

АНА/АSА – American Heart Association/American Stroke Association

Cito! – срочно

HELLP – гемолиз (Hemolysis), повышение активности ферментов печени (Elevated Liver enzymes) и тромбоцитопения (Low Platelet count)

near miss – едва не умершие

PAS – pregnancy-associated stroke – инсульт, ассоциированный с беременностью

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аксенова, А.С. Предикторы развития преэклампсии у беременных с гипертензивным синдромом / А.С. Аксенова, Н.А. Козиолова, М.М. Падруль // Артериальная гипертензия. 2016. - №22(4). – С. 349-363.
2. Арустамян, Р. Р. Острые нарушения мозгового кровообращения во время беременности, родов и в послеродовом периоде / Р. Р. Арустамян, Л. В. Адамян, Е. М. Шифман [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2016. - № 44 (3). – С. 295–300.
3. Ахвледиани, К. Н. Оценка эффективности антикоагулянтной терапии у беременных с острым нарушением мозгового кровообращения / К. Н. Ахвледиани, Л. С. Логутова, А. А. Травкина [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2017. - № 2. - С. 20-26.
4. Башмакова, Н. В. Цывьян П.Б., Чистякова Т.Н., Пестряева Л.А., Гагарина Е.М. Ангиогенные ростовые факторы и патогенез преэклампсии / Н. В. Башмакова, П. Б. Цывьян, Т. Н. Чистякова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2017. - № 5. - С. 7-12.
5. Бережная, С. В. Нейропротективная терапия хронической ишемии головного мозга в амбулаторных условиях / С. В. Бережная, Э. З. Якупов // Журнал неврологии и психиатрии. - 2015. - № 6. - С. 48-52.
6. Бутунов, О. В., Дашьян В. Г., Колотвинов В. С., Крылов В. В., Марченко О. В., Ошурков П. А., Страхов А. А. Ассоциация нейрохирургов России. Геморрагический инсульт у беременных (Клинические рекомендации) / О. В. Бутунов, В. Г. Дашьян, В. С. Колотвинов [и др.]. –2015. - 57 стр. <http://kokb45.ru/wp-content/uploads/2018/06/Gemorragicheskij-insult-u-beremennyh.pdf/>
7. Васильев, Ю. Д. Сидельникова Л.В., Арустамян Р.Р. Диагностика острых нарушений мозгового кровообращения у беременных, родильниц и рожениц / Ю. Д. Васильев, Л. В. Сидельникова, Р. Р. Арустамян // Проблемы репродукции. - 2016. - № 4. – С. 11-114.

8. Волков, В. Г. Ретроспективный анализ материнской смертности от преэклампсии и эклампсии / В. Г. Волков, Н. Н. Гранатович, Е. В. Сурвилло [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2017. - № 3. - С. 4-8.
9. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия: Клинические рекомендации (протокол лечения). – М., 2016. - 72 с.
10. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности // Российский кардиологический журнал. – 2013. - №4(102). С. 1-40.
11. Дондюк, Ю. В. Частота и причины тяжелых акушерских осложнений, едва не приведших к летальному исходу, в перинатальных центрах II уровня — ретроспективное исследование // Проблемы репродукции. - 2018. - № 1. - С. 77-81.
12. Есин, О. Р. Головная боль у беременных / О. Р. Есин, Р. Г. Есин, И. Х. Хайруллин // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. - 2017. - № 2. - С. 136-142.
13. Житкова, Ю. В. Клинико-этиологические ассоциации при хронической ишемии головного мозга // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2015. - № 7(4). – С. 11–17.
14. Звартау, Н.Э. Ренальная денервация при резистентной артериальной гипертензии — быть или не быть? / Н.Э. Звартау, Д.А. Зверев, А.О. Конради // Артериальная гипертензия. – 2014. - №20(2). – С. 125-126.
15. Игнатко, И. В. Персонализированный подход к антигипертензивной терапии у беременных с точки зрения фармакокинетики / И. В. Игнатко, Л. А. Стрижаков, В. С. Флорова [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. - 2018. - № 73(3). – С. 149 - 156.
<https://doi.org/10.15690/vramn954>.

16. Иртюга, О.Б. Клинический пример резистентной артериальной гипертензии во время беременности / О.Б. Иртюга, Е.С. Шелепова, К.О. Мгдесян [и др.] // Артериальная гипертензия. 2014. - №20(4):333-336.
17. Ишкараева, В.В. Изучение возможностей нейтрализации кардиотонических стероидов в терапии преэклампсии / В.В. Ишкараева, Н.Г. Солодовникова, И.Е. Зазерская // Артериальная гипертензия. – 2015. - №21(1). С. 69-74.
18. Колесникова, С. А. Оценка степени повреждения ДНК при экспериментальной преэклампсии методом комет / С. А. Колесникова, А. И. Еремин, М. В. Кустова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2017. - № 11. - С.5 57-560.
19. Краснопольский, В. И. Геморрагический инсульт и беременность / В. И. Краснопольский, Л. С. Логутова, К. Н. Ахвледиани [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2016. - № 2. - С. 55-62.
20. Краснопольский, В. И. Ведение беременности и родоразрешение пациенток с цереброваскулярными заболеваниями. Пособие для врачей / В. И. Краснопольский, А. А. Потапов, Л. С. Логутова [и др.]. - М., 2016. - 41 с.
21. Краснопольский, В. И. Цереброваскулярные заболевания и беременность / В. И. Краснопольский, Л. С. Логутова, К. Н. Ахвледиани [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2017. - № 8. - С. 50-58.
22. Куликов, В.П. Цереброваскулярная и кардиоваскулярная СО₂-реактивность в патогенезе артериальной гипертензии / В.П. Куликов, Д.В. Кузнецова, А.Н. Заря // Артериальная гипертензия. – 2017. - №23(5). С. – 433-446.
23. Ласков, В. Б. Факторы риска, механизмы развития и виды инсульта при беременности. Возможности медикаментозной терапии // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2013. - № (3). – С. 71–77.

24. Липовецкий, Б. М. Вопросы сосудистой деменции / Б. М. Липовецкий, Т. Н. Резникова, В. Н. Семич [и др.] // ФГБУ Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН. Евразийский Союз ученых. - Ebook 30.12.2014_12(09). URL: <http://euroasia-science.ru/medicinskie-nauki/voprosy-sosudistoj-demencii-fgbu-institut-mozga-cheloveka-im-n-p-bexterevoj-ran/>
25. Липовецкий, Б. М. Об отличиях между дисциркуляторной энцефалопатией и сосудистой деменцией // Международный научно-исследовательский журнал. - 2016. - № 1 (43). - Ч. 3. - С. 60-61. DOI: <https://doi.org/10.18454/IRJ.2016.43.050>.
26. Меркушева, Л. И. Поражение почек при преэклампсии: взгляд нефролога (обзор литературы) / Л. И. Меркушева, Н. Л. Козловская // Нефрология. - 2018. № 2. - С. 30-38.
27. Мирошина, Е. Д. Диагностика преэклампсии на современном этапе (обзор литературы) / Е. Д. Мирошина, Н. В. Тютюнник, Н. В. Храмченко [и др.] // Проблемы репродукции. – 2017. - № 1. – С. 96-102. doi: 10.17116/gero201723196-102
28. Мозговая, Е. В. Сравнительная оценка диагностической значимости методов определения протеинурии у беременных с преэклампсией / Е. В. Мозговая, Н. Е. Андросова, В. В. Дорофейков // Журнал акушерства и женских болезней. - 2017. - № 4. - С.51-56.
29. Национальная стратегия действий в интересах женщин на 2017-2022 годы. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 8 марта 2017 года №410-р. URL: <http://static.government.ru/media/files/njlkIvH7WCvOIYRmcucV4jdNihEmTOUe.pdf>
30. Небиеридзе, Д.В. Европейские рекомендации по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии 2018 года: комментарии специалистов Российского кардиологического общества / Д.В. Небиеридзе,

- Л.И. Гапон, О.П. Ротарь [и др.] // Артериальная гипертензия. 2018. - №24(6):602-622.
31. Низяева, Н. В. Экспрессия DAI-1-рецепторов в плаценте при ранней и поздней преэклампсии / Н. В. Низяева, Г. В. Куликова, М. Н. Наговицына [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2017. - № 7. - С. 127-132.
 32. Оленев, А. С. Профилактика тяжелых акушерских осложнений в условиях мегаполиса / А. С. Оленев, Е. Н. Сонгорова, В. А. Новикова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2018. - №18(6). – С. 9-16.
 33. Падруль, М. М. Анализ показателей материнской и несостоявшейся материнской смертности в Пермском крае / М. М. Падруль, В. В. Скрыбина, Е. В. Черкасова [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2018. - № 3. – С. 120-125.
 34. Парфенов, В. А. Ведение пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией в амбулаторной практике / В. А. Парфенов, Д. В. Неверовский // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2015. - № (1). – С. 37–42.
 35. Пенина, Г.О. Острые нарушения мозгового кровообращения на Севере — семилетний опыт использования территориально-популяционного Регистра инсульта Республики Коми / Г.О. Пенина, А.С. Заславский // Артериальная гипертензия. 2016. - №22(6). - С. 620-628.
 36. Порхун, Ф.Н. Проявление полиморфизма коморбидности и ее роль в патогенезе цереброваскулярных заболеваний / Ф.Н. Порхун, В.В. Никитина // Артериальная гипертензия. – 2015. - №21(2). - С. 164-167.
 37. Поспелова, М.Л. Гирудотерапия в лечении цереброваскулярной патологии. История и современность / М.Л. Поспелова, В.А. Сорокоумов, Т.М. Алексеева [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2018. - №24(2). - С. 217-222.

38. Пустотина, О. А. Артериальная гипертензия у беременных: диагностика, лечение, профилактика осложнений // Фарматека. - 2017. - № 3. - С.12-21.
39. Радзинский, В. Е. Прегравидарная подготовка: клинический протокол. - М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2016. - 80 с.
40. Радзинский, В. Е. Акушерская агрессия. - М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2018. - 672 с.
41. Радзинский, В. Е. Влияние эндотелий-опосредованных факторов на формирование акушерской патологии при метаболических нарушениях/ В. Е. Радзинский, Н. В. Палиева, Т. Л. Боташева [и др.] // Современные проблемы науки и образования. - 2016. - № 5. - С.30.
42. Резник, В. Терапевтические стратегии профилактики и лечения преэклампсии / В. Резник, Н. Тапильская, С. Гайдуков [и др.] // Врач. - 2017. - № 3. - С.9-14.
43. Рейхани, Э. А. Дисциркуляторная энцефалопатия. Клиника. Современные методы диагностики и лечения / Э. А. Рейхани, К. М. Оздоева, П. П. Шевченко // Международный студенческий научный вестник. – 2016. - № 4. – С. 83-84.
44. Репина, М. А. Междисциплинарный экспертный совет по разработке рекомендаций (протокола) «Ведение беременных пациенток с риском тромбозов и осложнений беременности на фоне активации системы гемостаза» / М. А. Репина, Л. П. Папаян, Т. В. Вавилова [и др.] // Лечащий врач. - 2017. - № 11. - С. 57-64.
45. Рябоконь, Н.Р. Особенности артериальной жесткости при беременности и после родов / Н.Р. Рябоконь, Л.В. Кузнецова, И.Е. Зазерская [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2015. - №21(6). - С. 614-622.
46. Савинова, Е.Б. Динамика структурных изменений сердца в послеродовом периоде у женщин с артериальной гипертензией во время беременности

- / Е.Б. Савинова, Л.А. Соколова, Е.Л. Неженцева // Артериальная гипертензия. 2014. - №20(4). - С. 325-332.
- 47.Сергеева, В. А. Особенности пептидома мочи при гипертензивных патологиях беременных / В. А. Сергеева, К. Т. Муминова, Н. Л. Стародубцева [и др.] // Биомедицинская химия. - 2017. - № 5. - С. 379-384.
48. Сидорова, И. С. Научно обоснованная система прогнозирования преэклампсии / И. С. Сидорова, Н. А. Никитина // Акушерство и гинекология. - 2017. - № 3. -С. 55-61.
49. Сидорова, И. С. Проблемы снижения материнской смертности от преэклампсии и эклампсии (редакционная статья) / И. С. Сидорова, Н. А. Никитина, А. Л. Унанян // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2017. - № 4. - С. 4-6.
50. Сидорова, И. С. Решенные вопросы и нерешенные проблемы преэклампсии в России // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. - № 15(2). – С. 4-9. DOI:10.17116/rosakush20151524-9.
51. Скрипниченко, Ю. П. Определение уровня митохондриальной ДНК в крови для прогнозирования осложнений беременности / Ю. П. Скрипниченко, И. И. Баранов, М. Ю. Высоких // Акушерство и гинекология. - 2018. - № 2. - С. 44-49.
- 52.Стрижаков, А. Н. Роль полиморфизмов генов системы ренин-ангиотензин в этиологии ранней и поздней преэклампсии / А. Н. Стрижаков, Е. В. Тимохина, К. Ф. Дериш // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2017. - № 4. - С.8-12.
53. Стрюк, Р. И. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности. Национальные рекомендации / Р. И. Стрюк, Ю. А. Бунин, В. М. Гурьева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. - № 3 (155). – С. 91–134.

54. Стрюк, Р. И. Сердечно-сосудистые заболевания и ассоциированные с ними коморбидные состояния как факторы, определяющие неблагоприятные перинатальные исходы при беременности – анализ результатов регистра беременных «БЕРЕГ» // Р. И. Стрюк, С.А. Бернс, М.П. Филиппова [и др.] //Терапевтический архив. - 2018. - № 1. - С. 9-16.
55. Тайтубаева, Г. К. Инсульт и беременность: основные факторы риска / Г. К. Тайтубаева, И. А. Грибачева, Е. В. Петрова [и др.] // Исследования и практика в медицине. – 2017. – Т. 4, № 4. – С. 27-34. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-4-3.
56. Тарасова, О.А. Факторы кардиометаболического риска у женщин с анамнезом артериальной гипертензии во время беременности / О.А. Тарасова, В.С. Чулков, С.П. Синицын [и др.] // Артериальная гипертензия. 2019. - №25(1). - С. 97-104.
57. Торчинов, А. М. Способ персонализированного прогнозирования развития преэклампсии на основе анамнестических, фенотипических и генотипических предикторов / А. М. Торчинов, В. М. Кузнецов, А. В. Акуденко [и др.] // Проблемы репродукции. - 2018. - № 1. - С. 87-91.
58. Трифонова, Н. С. Риски развития преэклампсии и гестационной артериальной гипертензии при беременности после ЭКО с использованием донорских и аутологичных ооцитов / Н. С. Трифонова, Э. В. Жукова, Л. С. Александров [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2017. - № 5. - С. 37-43.
59. Тромбоз венозных синусов мозга (синустромбоз) у беременных, рожениц и родильниц. Клинические рекомендации. Протоколы лечения. Утверждены решением Президиума Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов 20 января 2015 г. - 15 с. <http://minzdravrb.ru/minzdrav/docs/15-Tromboz-venoznih-sinuso-vmozga-sinus-tromboz-u-beremennih-rojenits-i-rodilnits.pdf>.
60. Трусова, Н. А. Дисциркуляторная энцефалопатия – LETZTE WIESE отечественной ангионеврологии / Н. А. Трусова, Н. О. Левина, О. С.

- Левин // Современная терапия в психиатрии и неврологии. - 2016. - № 2. - С. 11-17.
61. Фокин, В. Ф. Влияние образования на когнитивные функции и сердечно-легочную реактивность больных дисциркуляторной энцефалопатией / В. Ф. Фокин, Н. В. Пономарева, Р. Б. Медведев [и др.] // Асимметрия. - 2018. - Т. 12, № 1. - С. 55-62.
62. Цахилова, С. Г. Генетические предикторы преэклампсии (обзор литературы) / С. Г. Цахилова, А. В. Акуленко, В. М. Кузнецов [и др.] // Проблемы репродукции. - 2017. - № 1. - С. 110-114.
63. Цырлин, В. А. Вазоренальная артериальная гипертензия в условиях денервации почек / В. А. Цырлин, Н. В. Кузьменко, М. Г. Плисс [и др.] // Артериальная гипертензия. 2015. - №21(6). - С. 552-558.
64. Чесникова, А. И. Артериальная гипертензия и коморбидность: современное состояние проблемы / А. И. Чесникова, М. М. Батюшин, В. П. Терентьев // Артериальная гипертензия. 2016. - №22(5). - С. 432-440.
65. Чижова, Г. В. Фенотипы современной преэклампсии. Диагностика, тактика, ведение / Г. В. Чижова, И. В. Платонова, И. Н. Решта [и др.] // Здоровоохранение Дальнего Востока. - 2017. - № 3. - С. 44-47.
66. Чуканова, Е. И. Хроническая ишемия мозга, нейропластичность, возможности терапии / Е. И. Чуканова, А. С. Чуканова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2017. - № 9(2). - С. 102-107.
67. Чулков, В. С. Оценка показателей центрального артериального давления и ригидности артерий у беременных с различными формами артериальной гипертензии / Чулков В. С., Вереина Н. К., Сеницын С. П. [и др.] // Терапевт. архив. - 2014. - № 86(12). - С. 15-19.
68. Чулков, В. С. Прогностическое значение центрального давления в аорте у беременных с артериальной гипертензией / В. С. Чулков, С. П. Сеницын, Н. К. Вереина // Кардиология. - 2015. - № 55(5). - С. 29-33.

69. Чухловина, М.Л. Роль артериальной гипертензии в развитии цереброваскулярных заболеваний при беременности / М.Л. Чухловина, С.Е. Медведев // Артериальная гипертензия. 2018. - №24(5). - С. 508-514.
70. Шавловская, О. А. Нейропротективная терапия хронической ишемии мозга // Лечащий врач. - 2013. - № 9. - С. 32-37.
71. Шелепова, Е.С. Уровень обеспеченности витамином D у беременных с преэклампсией / Е.С. Шелепова, Н.Ю. Яковлева, Н.Р. Рябоконь [и др.] // Артериальная гипертензия. 2015. - №21(6). - С. 623-629.
72. Шифман, Е. М. Инсульт во время беременности, родов и послеродового периода / Е. М. Шифман, А. В. Куликов. - Проект клинических рекомендаций. 2013.
URL: https://www.critical.ru/consult/content/2013_04_25_recommendations-insult-on-pregnancy.html.
73. Яковлева, Н. Ю. Содержание матриксной маталлопротеиназы-12 при беременности, осложненной преэклампсией / Н. Ю. Яковлева, Е. Ю. Васильева, Л. В. Кузнецова [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. - 2017. - № 6. - С. 66-72.
74. Яковлева, Н.Ю. Соотношение ангиогенных и антиангиогенного факторов при преэклампсии / Н.Ю. Яковлева, Е.Л. Хазова, Е.Ю. Васильева [и др.] // Артериальная гипертензия. 2016. - №22(5). - С. 488-494.
75. Acar, H. Posterior reversible encephalopathy syndrome in a pregnant patient without eclampsia or preeclampsia: A case report / H. Acar, K. Acar // Am. J. Emerg Med. – 2018. - № 30. - pii: S0735-6757(18)30454-6. doi: 10.1016/j.ajem.2018.05.074. [Epub ahead of print].
76. Altinkaya, S. O. Posterior reversible encephalopathy syndrome in obstetric patients. Report of three cases with literature review / S. O. Altinkaya, S. Nergiz, M. Küçük [et al.] // Clin Exp Obstet Gynecol. – 2014. - № 41(6). - P. 730-3.
77. Ananth, C.V. Cerebrovascular disease after placental abruption: A population-based prospective cohort study / C.V. Ananth, A.V. Hansen, M.S.V. Elkind [et

- al.] // *Neurology*. – 2019. - pii: 10.1212/WNL.00000000000008122. doi: 10.1212/WNL.00000000000008122. [Epub ahead of print].
78. Arany, Z. Peripartum Cardiomyopathy / Z. Arany, U. Elkayam // *Circulation*. – 2016. - № 5. - № 133 (14). – P. 1397-409. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020491. Review.
79. Auger, N. Preeclampsia and Long-term Risk of Maternal Retinal Disorders / N. Auger, W. D. Fraser, G. Paradis [et al.] // *Obstet Gynecol*. – 2017. - № 129(1). – P. 42-49. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001758.
80. Ban, L. Incidence of first stroke in pregnant and nonpregnant women of childbearing age: a population-based cohort study from England / L. Ban, N. Sprigg, Abdul Sultan A. [et al.] // *J Am Heart Assoc*. – 2017. - № 6. - №e004601. – P. 1-9. doi:10.01161/JAHA.116.004601.
81. Beal, C. C. Stroke and pregnancy: an integrative review with implications for neuroscience nurses / C. C. Beal, M. A. Faucher // *J. Neurosci Nurs*. – 2015. - № 47(2). – P. 76-84. quiz E1. doi: 10.1097/JNN.0000000000000119. Review.
82. Behrens, I. Association Between Hypertensive Disorders of Pregnancy and Later Risk of Cardiomyopathy / I. Behrens, S. Basit, J. A. Lykke // *JAMA*. – 2016. - № 315(10). – P. 1026-1033. doi:10.1001/jama.2016.1869.
83. Bello, N. The relationship between pre-eclampsia and peripartum cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis / N. Bello, I. S. H. Rendon, Z. Arany // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2013. - № 62(18). – P. 1715-1723. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.08.717.
84. Benken, S. T. Chapter «Hypertensive Emergencies». CCSAP. 2018 Book 1. Medical Issues in the ICU. - ACCP, 2018. - 200 p.
85. Bereczki, D. Jr. [Pregnancy and acute ischemic stroke] // *Orv Hetil*. – 2016. - № 15. - №157(20). – P. 763-6. doi: 10.1556/650.2016.30421. Review. Hungarian.

86. Breetveld, N. M. Cardiovascular disease risk is only elevated in hypertensive, formerly preeclamptic women / N. M. Breetveld, C. Ghossein-Doha, S. M. J. van Kuijk [et al.] // BJOG. – 2015. - № 122. – P. 1092–1100.
87. Bushnell, C. American Heart Association Stroke Council. - № Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. - № Council on Clinical Cardiology. - № Council on Epidemiology and Prevention. - № Council for High Blood Pressure Research. Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association / C. Bushnell, L. D. McCullough, I. A. Awad [et al.] // American Stroke Association. – 2014. - № 45. – P. 1545–1588. doi: 10.1161/01.str.0000442009.06663.48.
88. Butalia, S. Hypertension Canada's 2018 Guidelines for the Management of Hypertension in Pregnancy / S. Butalia, F. Audibert, A. M. Côté [et al.] // Can. J. Cardiol. – 2018. - № 34(5). – P. 526-531. doi: 10.1016/j.cjca.2018.02.021.
89. Caso V., Falorni A., Bushnell C.D., et al. Pregnancy, Hormonal Treatments for Infertility, Contraception, and Menopause in Women After Ischemic Stroke: A Consensus Document // Stroke. — 2017. — №48 (2). — P. 501-506. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013964.
90. Cheng, C. A. Pregnancy increases stroke risk up to 1 year postpartum and reduces long-term risk / C. A. Cheng, J. T. Lee, H. C. Lin [et al.] // QJM. – 2017. - № 1. - №110(6). – P. 355-360. doi: 10.1093/qjmed/hcw222.
91. Cipolla, M. J. Persistent brain injury after preeclampsia / M. J. Cipolla, J. Biller // Neurology. –2017. - № 88(13). – P. 1216-1217. doi: 10.1212/WNL.0000000000003773.
92. Committee Opinion No. 692 Summary: Emergent Therapy for Acute-Onset, Severe Hypertension During Pregnancy and the Postpartum Period // Obstet. Gynecol. – 2017. - № 129(4). – P. 769-770. doi: 10.1097/AOG.0000000000002010.

93. Committee Opinion No. 692: Emergent Therapy for Acute-Onset, Severe Hypertension During Pregnancy and the Postpartum Period. Committee on Obstetric Practice // *Obstet. Gynecol.* – 2017. - № 129(4). – P. e90-e95. doi: 10.1097/AOG.0000000000002019.
94. Conducting a maternal near-miss case review cycle at hospital level. Manual with practical tools. World Health Organization Regional Office for Europe. – 2016. - 83 p.
95. Demel, S. L. Stroke Risk Factors Unique to Women / S. L. Demel, S. Kittner, S. H. Ley // *Stroke*. – 2018. - № 49(3). – P. 518-523. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.018415. Epub 2018 Feb 8.
96. Ersbøll, A. S. Peripartum cardiomyopathy: a systematic literature review / A. S. Ersbøll, P. Damm, F. Gustafsson [et al.] // *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2016 Nov. - №95(11):1205-1219. doi: 10.1111/aogs.13005. Review.
97. Ferro, J. M. European Stroke Organization European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis - endorsed by the European Academy of Neurology / J. M. Ferro, M. G. Boussier, P. Canhão [et al.] // *Eur. J. Neurol.* – 2017. - № 24(10). – P. 1203-1213. doi: 10.1111/ene.13381..
98. Frontera, J. A. Neurocritical care complications of pregnancy and puerperum / J. A. Frontera, W. Ahmed // *J. Crit. Care*. – 2014. - № 29(6). – P. 1069-81. doi: 10.1016/j.jcrc.2014.07.010. Epub 2014 Jul 11. Review.
99. Furie, K. L. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke / K. L. Furie, M. V. Jayaraman // *Stroke*. – 2018. - № 49(3). – P. 509-510. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.020176. Epub 2018 Jan 24.
100. Gastrich, M.D. Preeclamptic Women Are at Significantly Higher Risk of Future Cardiovascular Outcomes Over a 15-Year Period / M.D. Gastrich, S. Zinonos, G. Bachmann [et al.] // *J Womens Health (Larchmt)*. 2019 Aug 16. doi: 10.1089/jwh.2019.7671. [Epub ahead of print]. PMID: 31414929.

101. GBD 2016 Causes of Death Collaborators (2017). Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study // Lancet. – 2016. - № 390(10100). –P. 1151-1210. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32152-9.
102. George, I.C. Differences in treatment of epilepsy in pregnancy: A worldwide survey / I.C. George, L. Bartolini, J. Ney [et al.] // Neurol Clin Pract. – 2019. – №9(3). – P. 201-207. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000642.
103. Ghomian, N. Can brain natriuretic peptide predict cardiovascular complications in severe preeclampsia? A case-control study / N. Ghomian, F. Vakilian, B. Shahri [et al.] // Int J Reprod Biomed (Yazd). – 2019. - №17(4). pii: ijr.v17i4.4552. doi: 10.18502/ijrm.v17i4.4552.
104. Global, regional, and national levels of maternal mortality, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. // Lancet. – 2016. - № 388(10053). – P. 1775-1812. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31470-2.
105. Hacein-Bey, L. Imaging of Cerebrovascular Disease in Pregnancy and the Puerperium / L. Hacein-Bey, P. N. Varelas, J. L. Ulmer [et al.] // AJR Am. J. Roentgenol. – 2016. - № 206(1). – P. 26-38. doi: 10.2214/AJR.15.15059.
106. Halland, F. Long-term mortality in mothers with perinatal losses and risk modification by surviving children and attained education: a population-based cohort study / F. Halland, N.-H. Morken, L. A. DeRoo [et al.] // BMJ Open. –2016. - № 6:e012894. doi:10.1136/bmjopen-2016-012894.
107. Hawfield, A. T. Preeclampsia and risk for subsequent ESRD in populations of European ancestry / A. T. Hawfield, B. I. Freedman // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2012. - № 7(11). – P. 1743-5. DOI: 10.2215/CJN.09910912.
108. Hinchey, J. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. The New England journal of medicine / J. Hinchey, C. Chaves, B. Appignani[et al.] //1996. - № 334(8). – P. 494-500. PubMedPMID: 8559202.

109. Junewar, V. Neuroimaging features and predictors of outcome in eclamptic encephalopathy: a prospective observational study / V. Junewar, R. Verma, P. L. Sankhwar [et al.] // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* – 2014. - № 35(9). – P. 1728-34. doi: 10.3174/ajnr.A3923. Epub 2014 Apr 10.
110. Kamel, H. Risk of a thrombotic event after the 6-week postpartum period / H. Kamel, B. B. Navi, N. Sriram[et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2014. - № 370. – P. 1307–1315. doi: 10.056/NEJMoa1311485.
111. Leffert, L. R. Treatment patterns and short-term outcomes in ischemic stroke in pregnancy or postpartum period / L. R. Leffert, C. R. Clancy, B. T. Bateman [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2016. - № 214(6). – P. 723.e1-723.e11. doi: 10.1016/j.ajog.2015.12.016.
112. Leffert, L. R. Hypertensive disorders and pregnancy-related stroke: frequency, trends, risk factors, and outcomes / L. R. Leffert, C. R. Clancy, B. T. Bateman [et al.] // *Obstet. Gynecol.* - 2015. - № 125. – P. 124-31.
113. Lio, C.-F. Posterior reversible encephalopathy syndrome in a postpartum hemorrhagic woman without hypertension: A case report / C.-F. Lio, Y.-H. Lee, H.-Y. Chan [et al.] // *Rajasekharan. C. ed. Medicine.* – 2017. - № 96(16). – P. e6690. doi:10.1097/MD.00000000000006690.
114. Liu, Sh. Stroke and Cerebrovascular Disease in Pregnancy / Sh. Liu, W.-Sh. Chan, J. G. Ray [et al.] // *Stroke.* – 2019. - № 50: P. 13–20. DOI 10.1161/strokeaha.118.023118.
115. Livesay, S. L. Clinical review and implications of the guideline for the early management of patients with acute ischemic stroke // *AACN Adv Crit Care.* – 2014. - № 25(2). – P. 130-41. doi: 10.1097/NCI.0000000000000017. Review.
116. Logue, O. C. Preeclampsia and the brain: neural control of cardiovascular changes during pregnancy and neurological outcomes of preeclampsia / O. C. Logue, E. M. George, G. L. Bidwell // *Clin. Sci. (Lond).* – 2016. - № 130(16). – P. 1417-34. doi: 10.1042/CS20160108.

117. Mackey, J. Evaluation and management of stroke in young adults // Continuum. MinneapMinn. – 2014. - № 20(2 Cerebrovascular Disease). – P. 352-69. doi: 10.1212/01.CON.0000446106.74796.e9. Review.
118. Magee, L. A. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy / L. A. Magee, P. von Dadelszen, E. Rey [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2015. - № 372. – P. 407-17.
119. Magee, L. A. Diagnosis, evaluation and management of the hypertensive disorders of pregnancy / L. A. Magee, A. Pels, M. Helewa [et al.] // Pregnancy Hypertens. – 2014. - № 4. – P. 105-45.
120. Miller, E. C. Risk of Pregnancy-Associated Stroke Across Age Groups in New York State / E. C. Miller, H. J. Gatollari, G. Too [et al.] // JAMA Neurol. – 2016. - № 73(12). – P. 1461-1467. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.3774.
121. Miller, E.C. Infection During Delivery Hospitalization and Risk of Readmission for Postpartum Stroke / E.C. Miller, T. Wen, M.S.V. Elkind [et al.] // Stroke. 2019. – doi: 10.1161/STROKEAHA.119.025970. [Epub ahead of print]. PMID: 31412756.
122. Mirković, Lj. A new pathophysiological concept and new classification of pre-eclampsia / Lj. Mirković, L. Nejković, J. Micić // Vojnosanit Pregl. - 2018. - № 75(1). – P. 83–94.
123. Nelander, M. Preeclampsia and the Brain. Epidemiological and Magnetic Resonance Studies. Digital Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Medicine 1432. - Uppsala: Acta Universitatis Upsaliensis, 2018. - 65 p.
124. Moatti, Z. A review of stroke and pregnancy: incidence, management and prevention / Z. Moatti, M. Gupta, R. Yadava [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod Biol. – 2014. - № 181. – P. 20-7. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.07.024. Epub 2014 Jul 29. Review.

125. Mohammed, C. Cerebrovascular accident complicating severe preeclampsia: A rare case report / C. Mohammed, J. A. Adze, S. B. Bature [et al.] // Arch. Med. Surg. – 2017. - № 2. – P. 91-3.
126. Mpofu, J.J. Disparities in the Prevalence of Excess Heart Age Among Women with a Recent Live Birth / J.J. Mpofu, R.A. Smith, D. Patel [et al.] // J Womens Health (Larchmt). 2019. – doi: 10.1089/jwh.2018.7564. [Epub ahead of print]. PMID: 31393215
127. Ntaios, G. European Stroke Organisation. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of temperature in patients with acute ischemic stroke / G. Ntaios, T. Dziedzic, P. Michel [et al.] // Int. J. Stroke. – 2015. - № 10(6). – P. 941-9. doi: 10.1111/ijss.12579.
128. O'Neal, M. A. Stroke in pregnancy: a case-oriented review / M. A. O'Neal, S. K. // Pract. Neurol. – 2016. - № 16(1). – P. 23-34. doi: 10.1136/practneurol-2015-001217. Epub 2015 Sep 8.
129. Pankiewicz, K. Non-obstetric complications in preeclampsia / K. Pankiewicz, E. Szczerba, T. Maciejewski [et al.] // Prz Menopauzalny. – 2019. – №18(2). C. 99-109. doi: 10.5114/pm.2019.85785.
130. Papadopoulos, D. P. Cardiovascular hypertensive emergencies / D. P. Papadopoulos, E. A. Sanidas, N. A. Viniou [et al.] // Curr Hypertens Rep. – 2015. - № 17(2). – P. 5. doi: 10.1007/s11906-014-0515-z.
131. Papadopoulos, J. Избранные фрагменты справочника по фармако-терапии неотложных состояний в схемах и таблицах Алгоритм лечения эпилептиформных судорог // Врач скорой помощи. - 2017. - № 8. - С. 4-6.
132. Patel, V. Posterior reversible encephalopathy syndrome, preeclampsia or stroke? A diagnostic dilemma / V. Patel, B. Ramachandran, I. Omar // BMJ Case Rep. – 2019. - №12(7). – P. e230281. doi: 10.1136/bcr-2019-230281.
133. Peres, G. M. Pre-Eclampsia and Eclampsia: An Update on the Pharmacological Treatment Applied in Portugal / G. M. Peres, M. Mariana, E. Cairrão

- // J. Cardiovasc Dev. Dis. – 2018. - № 17.5(1). pii: E3. doi: 10.3390/jcdd5010003.
134. Pezzi, M. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in late postpartum eclampsia / M. Pezzi, E. P. Le, A. M. Giglio [et al.] // Clin. Ter. – 2015. - № 166(2). – P. 68-71. doi: 10.7417/CT.2015.1818.
 135. Postma, I. R. Long-term consequences of the posterior reversible encephalopathy syndrome in eclampsia and preeclampsia: a review of the obstetric and nonobstetric literature / I. R. Postma, S. Slager, H. P. Kremer [et al.] // Obstet. Gynecol. Surv. – 2014. - № 69(5). – P. 287-300. doi: 10.1097/OGX.0000000000000069.
 136. Powers, W. J. American Heart Association Stroke Council. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association / W. J. Powers, AA. Rabinstein, T. Ackerson [et al.] // Stroke. – 2018. - № 49(3). – P. e46-e110. doi: 10.1161/STR.0000000000000158.
 137. Radzinsky V., Fuks A., Gagaev Ch.. - Obstetrics. Textbook: GEOTAR-Media, 2019. - 876 p.
 138. Ranga, W. I. B. Diastolic function in patients with preeclampsia during pre- and post-partum period using tissue doppler imaging / W. I. B. Ranga, A. M. Soesanto, F. Shahab // Med. J. Indones. – 2016. - № 25(2). – P. 93-97. DOI: <http://dx.doi.org/10.13181/mji.v25i2.1410>.
 139. Razmara, A. Cerebrovascular complications of pregnancy and the postpartum period / A. Razmara, K. Bakhadirov, A. Batra [et al.] // Curr. Cardiol. Rep. – 2014. - № 16(10). – P. 532. doi: 10.1007/s11886-014-0532-1.Review.
 140. Rijal, J. P. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) in a patient with late postpartum eclampsia / J. P. Rijal, S. Giri, S. Dawadi [et al.] // BMJ Case Rep. – 2014. - № 27. - pii: bcr2013203162. doi: 10.1136/bcr-2013-203162.

141. Say, L. Maternal morbidity measurement tool pilot: study protocol / L. Say, M. Barreix, D. Chou [et al.] // *Reprod Health*. – 2016. - № 13(1). – P. 69. doi: 10.1186/s12978-016-0164-6.
142. Seeho, S. K. M. Pregnancy Outcomes in Women with a History of Stroke / S. K. M. Seeho, K. Austin, I. Ibiebele [et al.] // *Journal of Paediatrics and Child Health*. – 2018. - № 54(1). – P. 3-128.
143. Shainker, S.A. Cerebrovascular emergencies in pregnancy / S.A. Shainker, J.A. Edlow, K.O'Brien // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. – 2015. - № 29(5). – P. 721-31. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2015.03.004.
144. Sharma, K. J. Postpartum Hypertension: Etiology, Diagnosis, and Management / K. J. Sharma, S. J. Kilpatrick // *Obstet. Gynecol. Surv*. – 2017. - № 72(4). – P. 248-252. doi: 10.1097/OGX.0000000000000424.
145. Sibai, B. M. Publications Committee, Society for Maternal-Fetal Medicine. Evaluation and management of severe preeclampsia before 34 weeks' gestation // *Am. J. Obstet. Gynecol*. – 2011. - № 205(3). – P. 191-8. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.07.017.
146. Siepmann, T. Long-term cerebral white and gray matter changes after preeclampsia / T. Siepmann, H. Boardman, A. Bilderbeck [et al.] // *Neurology*. – 2017. - № 88(13). – P. 1256-1264. doi: 10.1212/WNL.0000000000003765.
147. State of the Nation Stroke statistics. United Kingdom. - February 2018. - 46 p. https://www.stroke.org.uk/system/files/sotn_2018.pdf.
148. Susanto, I. Hypertensive Encephalopathy / I. Susanto // *Drugs & Diseases*. – 2018. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/166129-treatment>.
149. Swartz, R. H. The incidence of pregnancy-related stroke: a systematic review and meta-analysis / R. H. Swartz, M. L. Cayley, N. Foley [et al.] // *Int. J. Stroke*. – 2017. - № 12. – P. 687-97.

150. Tanos, V. Review of migraine incidence and management in obstetrics and gynaecology / V. Tanos, E.A. Raad, K.E. Berry [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2019. - №240. P. 248-255. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.07.021.
151. Terón, I. Causes and Treatment of Acute Ischemic Stroke During Pregnancy / I. Terón, M. S. Eng, J. M. // *Curr. Treat. Options Neurol.* – 2018. - № 20(6). – P. 21. doi: 10.1007/s11940-018-0506-5. Review.
152. Toering, T. Female renal health: translational studies on renal hemodynamics and the renin-angiotensin aldosterone system. - 2015. -175 p.
153. Topcuoglu, M. A. Updates on Prevention of Cardioembolic Strokes / M. A. Topcuoglu, L. Liu, D.-E. Kim [et al.] // *Journal of Stroke.* – 2018. - № 20(2). – P. 180-196. doi:10.5853/jos.2018.00780.
154. Tranquilli, A. L. Preeclampsia: No longer solely a pregnancy disease / A. L. Tranquilli, B. Landi, S. R. Giannubilo [et al.] // *Pregnancy Hypertens.* – 2012. - № 2(4). – P. 350-357. DOI: 10.1016/j.preghy.2012.05.006.
155. van Alebeek, M. E. Risk factors and mechanisms of stroke in young adults: The FUTURE study / M. E. van Alebeek, R. M. Arntz, M. S. Ekker [et al.] // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2017. - №1. - 271678X17707138. doi: 10.1177/0271678X17707138
156. van Alebeek, M. E. Pregnancy and ischemic stroke: a practical guide to management / M. E. van Alebeek, R. de Heus, A. M. Tuladhar [et al.] // *Curr Opin Neurol.* – 2018. - № 31(1). – P. 44-51. doi: 10.1097/WCO.0000000000000522. Review.
157. Verma, A. K. Posterior encephalopathy syndrome in women with eclampsia: Predictors and outcome / A. K. Verma, R. K. Garg, Y. Pradeep [et al.] // *PregnancyHypertens.* – 2017. - № 10. – P. 74-82. doi: 10.1016/j.preghy.2017.06.004.

158. Vollaard E., Zeeman G., J. A. Alexander [et al.] «Delta Eclampsia» — A hypertensive encephalopathy of pregnancy in «Normotensive» women // American Journal of Obstetrics and Gynecology. - P. S140-S140 p.
159. Yoshida, K. Strokes Associated With Pregnancy and Puerperium: A Nationwide Study by the Japan Stroke Society / K. Yoshida, J. C. Takahashi, Y. Takenobu [et al.] // Stroke. – 2017. - № 48(2). – P. 276-282. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.014406.
160. Young, J. Y. Acute ischemic stroke imaging: a practical approach for diagnosis and triage / J. Y. Young, P. W. Schaefer // Int. J. Cardiovasc Imaging. – 2016. - № 32(1). – P. 19-33. doi: 10.1007/s10554-015-0757-0. Epub 2015 Sep 11. Review.
161. Zhang, L. Late postpartum eclampsia complicated with posterior reversible encephalopathy syndrome: a case report and a literature review / L. Zhang, Y. Wang, L. Shi [et al.] // Quant Imaging Med. Surg. – 2015. - № 5(6). – P. 909-16. doi: 10.3978/j.issn.2223-4292.2015.12.04.