

На правах рукописи

Юсупова Заира Садагаджиевна

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАННЕЙ И ПОЗДНЕЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ

14.01.01 – Акушерство и гинекология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Волгоград— 2019

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

Научный руководитель:

Новикова Владислава Александровна

доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:

Тапильская Наталья Игоревна

Доктор медицинских наук, профессор,

ведущий научный сотрудник отделения вспомогательных репродуктивных технологий Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»

Дубровина Светлана Олеговна

Доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России

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

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

Автореферат разослан «___» _____ 2019 г.

Ученый секретарь Диссертационного
совета 208.008.10 доктор
медицинских наук, профессор

Селихова Марина Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Преэклампсия (ПЭ) является неотложным состоянием в акушерстве (В.Е. Радзинский, 2017), несмотря на то, что относится к предотвратимым причинам неблагоприятных исходов для матери и плода (А.С. Оленев и др. 2018; J. ElFarra, C. Bean, J. N. Martin, 2016), составляет около 14% материнской смертности (МС) от всех, может требовать досрочного родоразрешения, представляя угрозу жизни и здоровью новорожденного, ребенка в будущем (R. Townsend, P. O'Brien, A. Khalil, 2016). Длительное бессимптомное или атипичное течения ПЭ является основной причиной запоздалой диагностики ПЭ, молниеносная манифестация, начиная со срока 20 недель беременности, тяжелой полиорганной дисфункции (А. Н. Стрижаков, Е. В. Тимохина, И. В. Игнатко, 2017). Последствия перенесенной ПЭ непредсказуемы: в течении 40 дней после родоразрешения существует риск диастолической дисфункции сердца (Т. Toering, 2015), долгосрочно (десятки лет после родоразрешения) может сохраняться повышенный риск преждевременной смерти, венозной тромбоэмболии, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, инсульта, почечной недостаточности, сахарного диабета 2 типа, гипотиреоза и когнитивных дефектов, перипортальной кардиомиопатии (N. Bello, I. S. Rendon, Z. Arany, 2013; N. M. Breetveld, C. Ghossein-Doha, S. M. J. vanKuijk [etal.], 2015; T.S. Clemmensen, M. Christensen, V.B. Løgstrup [etal.], 2019). Развившиеся осложнения, обусловленные ПЭ, могут потребовать досрочное родоразрешение, зачастую при недоношенной беременности, что обосновало разработку документа: «Рекомендации ВОЗ: политика активной тактики в сравнение с выжидательной при тяжелой ПЭ и недоношенной беременности», представленного в 2018 году.

Степень разработанности темы. Учитывая известные риски для матери и плода, обусловленные ПЭ при беременности и после родоразрешения, современное мировое сообщество направляет все усилия не только на изучения патогенеза ПЭ, но и возможности ее точного прогнозирования (Н.А. Жаркин, М.Е. Стаценко, М.М. Стажарова [и др.], 2019; Н. Е. Кан, Н. В. Тютюнник, Л. А. Беднягин [и др.], 2018; A. Mabuchi, R. Yamamoto, K. Ishii [etal.], 2016; L. M. Quan, Q. L. Xu, G. Q. Zhang [etal.], 2018). В течение последних десятилетий выделяют раннюю и позднюю ПЭ, принципиально различающуюся по предполагаемому этиопатогенезу и клиническому

течению (З.С. Ходжаева, А.М. Холин, Е.М. Вихляева, 2013; ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia, 2019). Несмотря на то, что в современной медицинской информационной базе данных существуют исследования, посвященным дифференцирующим критериям ранней и поздней ПЭ, сохраняется множество нерешенных вопросов касательно возможности прогнозирования ПЭ с ранним и поздним дебютом на основании догестационных, прегестационных и гестационных факторов риска. Поиск высокоинформативных предикторов ранней и поздней ПЭ, разработка моделей дифференцированного прогноза ПЭ с различным дебютом и тяжестью обосновали выполнение настоящего исследования. Особенности клинического течения ранней и поздней преэклампсии изучены недостаточно, имеются отдельные публикации в литературных баз данных EMBASE, PUBMED и MEDLINE глубиной поиска 5 лет.

Цель исследования: улучшить исходы беременности и родов у женщин, перенесших преэклампсию, путем прогнозирования её раннего и позднего дебюта.

Задачи исследования:

1. Выявить клиничко-anamнестические факторы риска ПЭ, обуславливающие ее дебют.
2. Дифференцировать особенности течения гестации, клиничко-лабораторные и ультразвуковые изменения у пациенток с ПЭ различного дебюта и степени тяжести.
3. Определить объективные предикторы (клиничко-лабораторные, ультразвуковые) ПЭ с различным дебютом и тяжестью, оценить их значимость в возможностях ее математического прогноза.
4. Выявить особенности реконвалесценции пациенток, перенесших тяжелую преэклампсию с ранним и поздним дебютом.
5. Разработать модели математического прогноза ранней и поздней преэклампсии, ее реконвалесценции после родоразрешения и оценить их эффективность.

Научная новизна. Разработана новая научная идея, расширяющая представления о патогенезе тяжелой ПЭ с ранним и поздним дебютом. Показано, что следствием повышения общего периферического сосудистого сопротивления, сопряженного с повышением индекса резистентности артерий почек, глаза и орбиты, матки могут быть особенности неврологической дисфункции и изменений на глазном дне. Длительная

угроза невынашивания в I-II триместрах беременности, требующий применения гестагенов в комплексе сохраняющей терапии, является предиктором доклинического развития ПЭ с ранних сроков беременности. Патогенез тяжелой ПЭ обусловлен изменениями коагуляционного (уровень фибриногена) и тромботического (количество тромбоцитов) потенциала крови. Повышение общего периферического сопротивления сосудов при наличии и отсутствии артериальной гипертензии ассоциировано со значимым риском развития выраженных полиорганных нарушений ($p < 0,05$): диффузных изменений печени, гидрперикарда, пиелозктазии, двустороннего гидроторакса, гидрперитонеума, паранефрального выпота, дисциркуляторной энцефалопатии (ДЦЭ) II-III ст. и ретинопатии беременных.

Теоретическая и практическая значимость работы. Установлены факторы риска тяжелой ПЭ с ранним и поздним дебютом. При помощи обучения нейронных сетей показана значимая нелинейная связь между вероятным риском тяжелой ПЭ и сочетанием клиничко-анамнестических факторов риска, доплерометрии маточных артерий до родоразрешения. Дифференцированы риски тяжелой и умеренной ПЭ до родоразрешения на основании плацентарного и ангиогенных факторов (PIGF, рецепторы VEGF, VEGF-A), протеинурии, маркеров коагуляционных и тромботических свойств крови (уровня фибриногена и количества тромбоцитов в крови), комбинации маркеров центрального и периферического сосудистого тонуса (систолического и диастолического АД, ИР центральных артерий сетчатки, почечных артерии, маточных артерий); у пациенток, перенесших ПЭ, через 7-15 недель после родов - неврологической дисфункции на основании протеинурии и артериального давления, сохраняющихся изменений на глазном дне на основании протеинурии, что определяет лечебно-диагностическую тактику. Разработаны модели математического прогноза тяжелой ПЭ, с ранним дебютом в том числе, которые обладает высокой информативностью (точность прогноза 85,7-100%), адаптированные к рутинному применению в условиях женской консультации, перинатального центра.

Методология и методы исследования. В работе использована общенаучная методология, основанная на системном подходе с применением общенаучных и специфических методов. Для проведения настоящего исследования использовался комплексный подход, включающий клинические, ультразвуковые, иммуногистохимические, биохимические, статистические методы. Исследование

проведено в период 2012-2017 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 здраво-охранения Краснодарского края» г. Краснодара (гл. врач – д.м.н., профессор Г.А. Пенжоян).

Проведено проспективное когортное контролируемое исследование. На клинической базе кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России (г. Краснодар) – в Перинатальном центре ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Минздрава Краснодарского края (до 2013 г. – КМЛДО МУЗ ГБ № 2 города Краснодара) ретроспективно оценена доля тяжелых ПЭ из общего числа родов за период 2012-2017 гг. Проспективно (в 2016-2017 гг.) проведен сравнительный анализ течения ранних и поздних тяжелых ПЭ.

В исследование включено 170 женщин (Рисунок 1). Критерии включения: ПЭ, одноплодная беременность, наступившая спонтанно в естественном менструальном цикле. Критерии исключения: экстрагенитальная патология, конкурирующая по тяжести с ПЭ, многоплодная беременность, не головное предлежание плода, беременность вследствие вспомогательных репродуктивных технологий, акушерская патология, потребовавшая досрочного или экстренного родоразрешения.

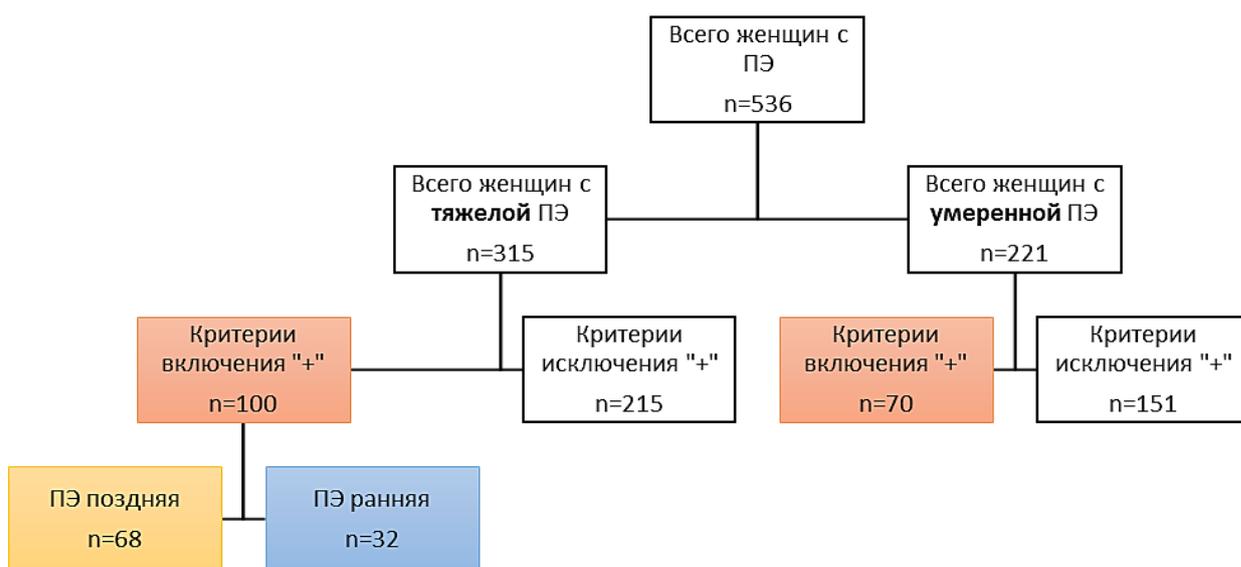


Рисунок 1– Дизайн формирования клинических групп

Лечебно-диагностические подходы соответствовали федеральным клиническим рекомендациям (протоколу лечения): «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» (2014; 2016). Для выкопировки данных анализировались карта стационарного больного беременных и послеродовых пациенток (форма № 003-у), история родов (форма № 096/у), амбулаторная карта и индивидуальная карта беременных.

Использовали ультразвуковые методики исследования с применением аппарата экспертного класса GeneralElectric «Voluson E8» и двумя видами датчиков - линейного (5-15МГц) и конвексного (2-7,5 МГц), при помощи которых оценивали размеры плода, выполняли доплерографию маточно-плодово-плацентарного кровотока, определяли в динамике индекс резистентности (ИР) в правых (D) и левых (S) маточных артериях, почечных артериях и центральной артерии сетчатки. (заведующий центра перинатальной диагностики – к.м.н. Корчагина Е.Е.)

Проводили иммунологический тест Elecsys, с помощью которого определяли уровень плацентарного фактора роста (PIGF), рецептора сосудисто-эндотелиального факторов роста (VEGF, VEGF-A). Тест производился в клинике «Евромед» (директор – к.м.н. Пенжоян И.Л.).

Положения, выносимые на защиту:

1. Прегестационными патогенетическими детерминантами тяжести ПЭ с ранним дебютом является комбинация факторов риска: возраст и ИМТ женщины, возраст мужа, паритет, которая определяет ранний или поздний дебют ПЭ, а ее сочетание с социальными факторами (место жительства, семейное положение), проведением прекоцепционной подготовки и сроком беременности при 1-й явке в женскую консультацию – тяжесть ПЭ.

2. Гестационными детерминантами тяжелой ПЭ, независимо от раннего или позднего дебюта, являются осложненное течение беременности (продолжительная угроза невынашивания в I-II триместре, железодефицитная анемия, повышение общего периферического сопротивления сосудов, отражающееся в повышении индекса резистентности артерий почек, сетчатки, матки в том числе, сочетанное изменение коагуляционных (повышение уровня фибриногена) и тромботических (снижение количества тромбоцитов) показателей крови, что сопряжено ($p < 0,05$) с нарушенной перфузией тканей, гипоксически-ишемическими нарушениями в маточно-плодово-

плацентарной комплексе (маловодие, задержка роста плода (ЗРП 2 ст.), полиорганными нарушениями матери: диффузными изменениями в печени, гидроперикардом, пиелозктазией, двусторонним гидротораксом, гидроперитонеумом, паранефральным выпотом, дисциркуляторной энцефалопатией I-III ст. и ретинопатией беременных.

3. Тяжелая ПЭ, независимо от раннего или позднего дебюта, сопряжена с риском сохранения через 3 суток после родоразрешения значимой неврологической дисфункции и изменений на глазном дне ($p < 0,001$), через 7-15 недель после родоразрешения – протеинурии ($p < 0,01$), что сопряжено с изменениями на глазном дне, повышенного систолического и диастолического артериального давления ($p < 0,01$), что сопряжено с сохраняющейся неврологической дисфункцией.

4. Прогнозирование тяжелой ПЭ является резервом повышения эффективности своевременной диагностики ранней и поздней преэклампсии, контроля ее реконвалесценции, что в долгосрочной перспективе определяет профилактику обусловленных ею полиорганных нарушений у матери.

Степень достоверности и апробация результатов. Исследование выполнялось согласно основным принципам доказательной медицины. Для обработки и анализа полученных результатов использовались статистические пакеты Microsoft Excel 2007, Statistica 12.0.

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.); на XXIV всемирном конгрессе по контраверсиям в акушерстве, гинекологии и бесплодии (Амстердам, Нидерланды ноябрь, 2016 г.), краевом Совет по родовспоможению «Профилактика венозных тромбозмболических осложнений в акушерстве и гинекологии. Выполнение клинических протоколов. Анализ клинических 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 2018г. Результаты исследования отражены в актах внедрения и доложены на конференциях краевого, федерального и международного уровней.

Участие автора в сборе первичного материала превышает 90%, в обобщении, анализе и внедрении результатов работы в практику — 100%. Все научные положения и выводы сформулированы автором лично.

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и переподготовки специалистов в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в работу ГБУЗ ДККБ МЗ КК «Краевой перинатальный центр» города Краснодара, в КМЛДО МУЗ ГБ № 2 «Перинатальный центр» города Красно-дара, что подтверждается актами внедрения.

Публикации. По теме диссертации опубликованы 7 научных работ, в том числе 4 статьи в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций, 3 работы опубликованы в региональных научных журналах.

Структура и объем диссертации. Работа представлена на 158 странице машинописного текста и включает: введение, 5 глав, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы, который включает 205 источников, из них 94 отечественных и 111 — иностранных. Диссертация иллюстрирована 34 таблицами и 58 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты исследования и их обсуждение. Доля жительниц Краснодара с тяжелой ПЭ была достоверно выше, чем умеренной (50% и 0% соответственно, $\chi^2=49,29$, $p<0,0001$). Выявлена связь между семейным положением пациенток и риском тяжелой ПЭ (ОШ=16,5(95% ДИ 1,09-250,19). Для женщин с тяжелой ПЭ в сравнении с умеренной отмечена более ранняя явка в женскую консультацию на учет ($8,09\pm 2,21$ и $15,6\pm 10,55$ недель соответственно, $p=0,03$). Средний возраст женщин составил $28,59\pm 6,2$ лет, был сопоставим при различной степени тяжести ПЭ и сроке её дебюта.

Клинические характеристики ПЭ пациенток групп исследования представлены в Таблице1.

Таблица 1 – Клинические характеристики ПЭ в зависимости от тяжести и срока беременности при дебюте

Параметр(M±SD)	Все (n=170)	ПЭ тяжелая (n=100)			ПЭ умеренная (n=70)
		Ранняя(n=32)	Поздняя(n=68)	Все(n=100)	
ИАЖ, см	11,53±4,07	11,22±3,52	14±4,36	13,21±1,37	7,6±1,
АДсист (max)	139,33±19,07	136,67±8,17	141,11±24,21	132,5±10,35)	147,14±24,3
АДдиаст (max)	88,67±11,87	88,33±7,53	88,89±14,53	83,75±7,44 (85; 70-90)	94,29±13,97
АДсист исх.	115,33±7,43	116,67±8,17	114,44±7,26	113,75±5,18 (110; 110-120)	117,14±9,51
АДдиаст исх.	72,67±7,04	73,33±10,33 60-90)	72,22±4,41	71,25±3,54 (70; 70-80)	74,29±9,76
Суточная протеинурия (max) до родоразрешения	3,39±4,10	5,12±4,98	1,67±2,89	6,79±2,74 (5,42; 5-9,94)	0
Суточная протеинурия после родоразрешения 3 сутки	4,21±4,24	7,52±2,24	2±3,85	4,91±4,3 (4,35±4,3 (0-9,6)	2,57±4,45
Протеинурия (max) в однократной порции до родоразрешения	10,69±15,94	6,19±2,54	15,2±23,07	13,72±17,63 (7,44; 3,8-39,5)	1,6±2,26
Протеинурия (max) в однократной порции после родоразрешения	1,18±1,36	1,98±1,43	0,375±0,75	1,4±1,5	0,5±0,71
Срок беременности при поступлении в ПЦ	35,53±3,88	31,29±1,11	38,5±1,43	35,3±3,89	36,86±4,14
Длительность ПЭ от диагностики до поступления в ПЦ, сутки	5,88±8,76	4,86±4,53	6,6±11,02	3,5±4,2	9,29±12,46
Длительность пребывания пациентки в ПЦ до родоразрешения, сутки	2,53±2,35	3,43±2,3	1,9±2,28	2,0±2,31	3,29±2,36
Послеродовая кровопотеря, мл	483,33±190,55	533,333±51,64	450±242,38	456,25±105	514,29±264,13
Послеродовая кровопотеря, мл/кг	6,07±3,24	7,14±1,11	5,26±4,11	5,73±2,18	6,52±4,49
Длительность пребывания в АРО после родоразрешения	1,94±1,82	2,57±0,98	1,5±2,17	2,6±1,84	1,0±1,41
Длительность пребывания в ПЦ после родоразрешения, сутки	7,65±2,34	9±2,24	6,7±2,0	8,7±2,54	6,14±0,69
Примечание: АД-артериальное давление; АРО – отделение анестезиологии и реанимации; ВА – вакуум-аспирация содержимого полости матки; ЖК – женская консультация; ИАЖ – индекс амниотической жидкости; ПЦ – перинатальный центр					

Установлены значимые факторы риска и предикторы, позволяющие прогнозировать ПЭ с различным дебютом и тяжестью, особенностями реконвалесценции после родоразрешения.

Гестационными фактором риска ранней ПЭ в сравнении с поздней тяжелой явилась железодефицитная анемия (ЖДА) во II триместре беременности (ОР=1,88 (95% ДИ 1,08-3,26). Анализ частоты угрозы невынашивания беременности у пациенток групп сравнения не представил достоверных различий в I-II триместрах беременности. Гестагенотерапия в комплексе сохраняющей терапии была ассоциирована с повышением риска тяжелой ПЭ в сравнении с умеренной (ОР=1,7 (95% ДИ 1,24-2,33), с поздней тяжелой ПЭ в сравнение с ранней (ОР=1,82 (95% ДИ 1,20-2,74). Срок отмены гестагенов обосновал модель математического прогноза тяжести ПЭ по сроку беременности при отмене гестагенов, независимо от дебюта (значимость модели $\chi^2=3,99$, $p=0,0458$), точность прогноза тяжелой ПЭ 100%, точка отсечения 16 недель. Имелась линейная связь между степенью зрелости шейки матки (баллы по Бишоп) при развитии ПЭ и сроком отмены гестагена (недели) ($r = 0,59$).

Оценка плацентарных и ангиогенных факторов роста (PIGF, VEGF-A и рецепторов VEGF) у пациенток с тяжелой или умеренной ПЭ показала достоверное различие только между уровнем рецепторов VEGF ($p=0,045$), значимую линейную связь между уровнем PIGF и сроком беременности при тяжелой поздней ПЭ: срок беременности при поступлении = $36,711 + ,01411 * PIGF$; $r = 0,9678$; $p = 0,007$; $r^2 = 0,9367$. Несмотря на то, что уровни PIGF, рецепторов VEGF и VEGF-A оказались неинформативными индивидуальными предикторами дебюта ПЭ, а уровни PIGF и VEGF-A – тяжести ПЭ, на основании дискриминантного анализа получены модели классификации тяжести ПЭ с точностью прогноза тяжелой ПЭ 91,67% и дебюта ПЭ с точностью прогноза поздней ПЭ 80% (Таблица 2).

Таблица 2 - Классификация пациенток с ПЭ с различной тяжестью и дебютом по уровню PIGF, рецепторов VEGF и VEGF-A. Уравнения дискриминантной функции

Параметр уравнения	По тяжести		По дебюту	
	ПЭ тяжелая	ПЭ умеренная	ПЭ ранняя	ПЭ поздняя
к для PIGF	0,01399	0,0108	0,01547	0,0123
к для рецепторов VEGF	0,78519	1,13901	0,8466	0,84741
к для VEGF-A	-0,0044	0,00338	-0,0052	-0,0018
Константа	-1,9772	-4,1472	-2,8111	-2,1953
Точность прогноза, %	91,67	40	42,86	80

ИАЖ явился неинформативным предиктором дебюта ПЭ (значимость модели $\chi^2=0,098$, $p=0,75$), но позволил с точностью прогноза 100%, как для тяжелой, так и для умеренной ПЭ, создать модель математического прогноза тяжести ПЭ (значимость модели $\chi^2=6,23$ $p=0,012$), точка отсечения 7,0 см. Наличие маловодия не явилось значимым фактором при дифференцировке рисков тяжелой и умеренной ПЭ, но сопряжено с ранним дебютом при тяжелом течении ПЭ ($\chi^2=34,59$, $p<0,001$). ЗРП 2 ст. оказалась сопряженной с тяжелой ПЭ в отличие от умеренной ($\chi^2=19,56$, $p<0,001$), в большей степени - при ранней ПЭ в сравнение с поздней ($\chi^2=11,18$, $p <0,001$). Срок беременности при впервые выявленной ЗРП позволил создать информативную модель математического прогноза дебюта ПЭ ($\chi^2=3,82$, $p=0,05$) с точностью прогноза, как для ранней ПЭ, так и для поздней ПЭ 100%, точка отсечения 31-32 недель

Только при тяжелой ПЭ выявлена ДЦЭ III ст. ($\chi^2=2,14$, $p=0,144$), ДЦЭ II ст. ($\chi^2=53,91$, $p<0,001$) и ретинопатия беременных ($\chi^2=14,09$, $p<0,001$). ДЦЭ III ст. была выявлена только при ранней ПЭ в сравнении с поздней ($\chi^2=6,7$, $p=0,0096$). Ранняя ПЭ в сравнении с поздней тяжелой ПЭ сопряжена с повышенным риском ДЦЭ II ст. (ОР=6,14 (95% ДИ (3,27-11,54)), ангиопатии сетчатки IБ ст. (ОР=2,59 (95% ДИ (1,17-5,73)) и ретинопатия беременных (ОР=3,34 (95% ДИ (1,43-7,81)).

Тяжелая ПЭ, в отличие от умеренной ПЭ, сопряжена со значимым риском развития выраженных полиорганных нарушений ($p<0,05$): диффузных изменений печени ($\chi^2=53,91$), гидроперикарда ($\chi^2=37,82$), пиелозктазии ($\chi^2=24,48$), двустороннего гидроторакса ($\chi^2=11,52$), гидроперитонеума ($\chi^2=9,04$), паранефрального выпота ($\chi^2=4,98$).

Зрелость шейки матки, сопоставимая при тяжелой и умеренной ПЭ ($p=0,74$), но значительно отличалась при ранней и умеренной ПЭ ($p=0,028$), позволила при помощи бинарной логистической регрессии создать информативную модель прогноза дебюта ПЭ, независимо от тяжести ($\chi^2=5,79$, $p=0,016$; точность модели в целом составила 75%, для ранней ПЭ – 85,71%, для поздней – 66,67%), точка отсечения 1,0 балл.

Систолическое и диастолическое давления, несмотря на возможные показатели систолического АД при ранней ПЭ 200 мм.рт.ст., оказались неинформативны при построении моделей математического прогноза дебюта и тяжести ПЭ как при использовании бинарной логистической регрессии ($\chi^2=0,07$, $p= 0,97$), так и при дискриминантном анализе (Лямбда Уилкса=0,73, $p=0,37$).

Протеинурия явилась значимым дифференцирующим фактором для ПЭ с различным дебютом и тяжестью (Лямбда Уилкса=0,446, $p=0,028$). (Таблица 3). Точность прогноза для тяжелой ПЭ оказалась низкой: для ранней ПЭ составила 71,43%, для тяжелой поздней – 60%.

Таблица 3 – Параметры уравнения дискриминантной функции для ПЭ различной тяжести и дебюта на основании протеинурии в суточном объеме и в однократной пробе

Параметр	Ранняя	Поздняя	
		Тяжелая	Умеренная
Суточная протеинурия	0,58073	0,18023	0,07367
Протеинурия в однократной пробе	0,09299	0,22499	0,02642
Константа	-2,45989	-2,8825	-1,26443
Точность прогноза, %	71,43	60	100

Информативными маркерами прогноза тяжести ПЭ явились уровень фибриногена и количество тромбоцитов в крови (Лямбда Уилкса=0,24, $p=0,014$) (Таблица 4).

Таблица 4 – Дискриминация пациенток с ПЭ с ДЦЭ и без нее. Уравнения дискриминантной функции.

Параметр уравнения	ПЭ тяжелая	ПЭ умеренная
	Лямбда Уилкса=0,24, $p=0,014$	
к для фибриногена крови, г/л	10,3341	5,3859
к для количества тромбоцитов в крови, тыс./мл	-0,0335	0,0326
Константа	-30,5600	-18,8607
Точность прогноза, %	100	100

При помощи логистической регрессии получены значимые модели математического прогноза вероятного риска тяжести ПЭ (Рисунок 2) по значениям фибриногена ($\chi^2=5,98$ $p=0,02$) и количества тромбоцитов крови ($\chi^2=6,03$, $p=0,014$); дебюта ПЭ по уровню фибриногена крови ($\chi^2=11,46$, $p=0,0007$). Точность прогноза для тяжелой и умеренной, ранней и поздней ПЭ составила 100%.

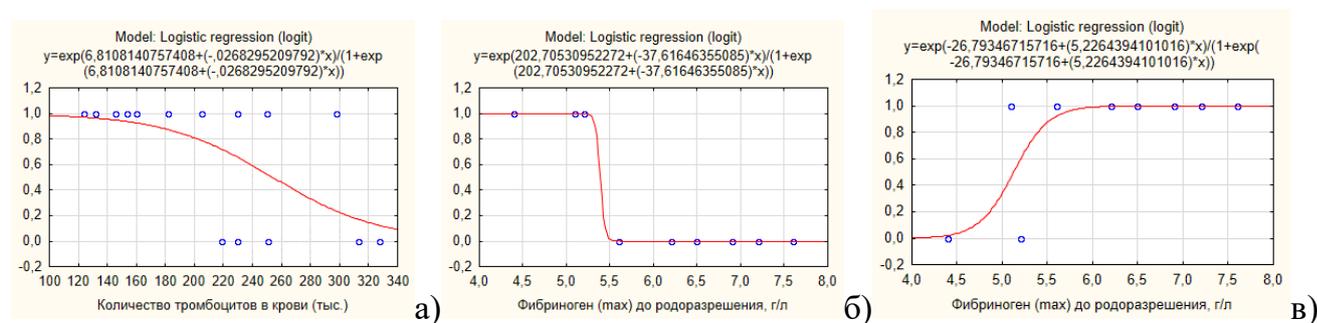


Рисунок 2 – Модель математического прогноза тяжести ПЭ по максимальному уровню фибриногена (точка отсечения 5,1 г/л) (а) и количества тромбоцитов (точка отсечения 250 тыс./мл) (б) крови, при $y>0,5$ – вероятен риск тяжелой ПЭ, при $y<0,5$ –

умеренной ПЭ; дебюта ПЭ по уровню фибриногена (точка отсечения 5,1 г/л), при $y > 0,5$ – вероятен риск поздней ПЭ, при $y < 0,5$ – ранней

Комбинация значений максимального систолического АД и диастолического АД, ИР центральных артерий сетчатки, почечных и маточных артерий до родоразрешения обосновали при помощи дискриминантно анализасоздать модель прогнозирования дебют ПЭ с точностью 100% (Таблица 5).

Таблица 5 – Параметры уравнения дискриминантной функции (уравнения), позволяющей классифицировать пациенток с ПЭ по тяжести или дебюту на основании маркеров АД и ИР артерий сетчатки, почек и матки до родоразрешения

Параметр уравнения	ПЭ ранняя	ПЭ поздняя
	Лямбда Уилкса=0,23, $p=0,25$	
к для систолического АД (max)	0,397	0,746
к для диастолического АД (max)	0,461	-0,173
к для ИР центральной артерии сетчатки, S	273,681	256,558
к для ИР центральной артерии сетчатки, D	-299,557	-273,031
к для ИР почечной артерии, S	-16,860	64,220
к для ИР почечной артерии, D	133,475	86,245
к для ИР маточных артерий, S	27,160	46,364
к для ИР маточных артерий, D	439,301	376,699
Константа	-238,888	-231,610
Точность прогноза, %	100	100

При оценке состояния новорожденного на 1-й и 5-й минутах жизни по шкале Апгар при тяжелой ПЭ установлена линейная корреляционная связь с ИР правой маточной артерии до родоразрешения. Связь при ранней и поздней ПЭ была не только разной силы, но и разнонаправленной (Рисунок 3).

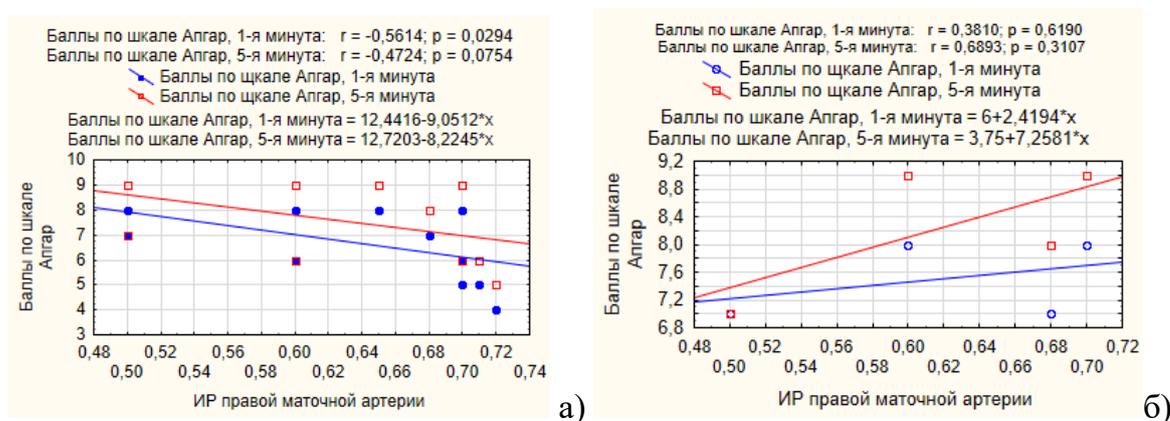


Рисунок 3 - Корреляционная связь между состоянием новорожденного на 1-й и 5-й минутах жизни по шкале Апгар и ИР правой маточной артерии до родоразрешения при тяжелой ранней (а) поздней (б) ПЭ

При ранней ПЭ установлена отрицательная линейная корреляционная связь ($r=0,52$) между максимальным систолическим АД и оценкой состояния новорожденного на 1-й минуте жизни. При тяжелой поздней ПЭ установлена не только несущественная связь ($r =0,06$), но и противоположной направленности. При умеренной ПЭ подобная связь отсутствовала вообще. Значимая обратная линейная корреляционная связь была установлена между балльной оценкой состояния новорожденного по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни и максимальным уровнем фибриногена сыворотки крови матери до родоразрешения (соответственно $r=-0,73$ и $r=-0,77$). Зависимости от тяжести ПЭ или ее дебюта установлено не было. Аналогичных связей с другими маркерами ПЭ установлено не было.

Анализ особенностей послеродового периода выявил связь между тяжелой ПЭ и необходимостью инструментального опорожнения полости матки в послеродовом периоде ($\chi^2=19,45$, $p<0,0001$). Время пребывания в перинатальном центре после родоразрешения, несмотря на значительно более высокие показатели при тяжелой ПЭ, чем при умеренной ($8,7\pm 2,54$ и $6,14\pm 0,69$, соответственно, $p=0,02$), при ранней, чем при тяжелой поздней ПЭ ($9\pm 2,24$ и $6,7\pm 2,0$, $p=0,04$), оказалось неинформативно для дискриминации (классификации) ПЭ в зависимости от тяжести и дебюта.

Время пребывания в перинатальном центре после родоразрешения явилось высокоинформативным параметром, отличающим тяжелую ПЭ от умеренной (Лямбда Уилкса= $0,725$, $p=0,0307$). Точность прогноза составляет в целом $76,47\%$, для тяжелой ПЭ 1000% , для умеренной – 20% .

Неврологическая дисфункция и состояние глазного дна после родоразрешения после родоразрешения являлись отражением реконвалесценции изменений, обусловленных ПЭ. В 1-е сутки после родоразрешения дисциркуляторная энцефалопатия (ДЦЭ) I ст. сохранялась у пациенток всех групп с сопоставимой частотой. ДЦЭ II степени диагностирована только при ранней ПЭ у $15,63\%$ пациенток, что значимо отличалось в сравнении с поздней тяжелой ПЭ ($\chi=11,08$, $p=0,0009$) и с умеренной ПЭ ($\chi^2=11,39$, $p=0,0007$). На 3-и сутки после родоразрешения только при ранней ПЭ сохранялись признаки ДЦЭ I ст. (у 25%), что достоверно отличалось в сравнении с поздней тяжелой ПЭ ($\chi=18,29$, $p<0,0001$) и с умеренной ПЭ ($\chi^2=18,8$, $p<0,0001$). При оценке течения послеродового периода было показано, что тяжелая ПЭ с ранним дебютом в сравнении с поздним сопряжена с сохранением признаков

неврологической дисфункции в виде ДЦЭ II ст. на 3-и сутки после родоразрешения ($\chi^2=2,04$, $p=0,15$). Тяжелая ПЭ сопряжена с сохранением после родоразрешения признаков ретинопатии беременных в 1-е сутки ($\chi^2=14,97$, $p<0,001$) и в 3-и сутки ($\chi^2=3,61$, $p=0,058$). Установлено, что тяжелая ранняя ПЭ в сравнении с поздней ПЭ на 3-и сутки после родоразрешения сопряжена с сохранением признаков ретинопатии беременных ($\chi^2=11,08$, $p=0,0009$).

Установлено значительное снижение индекса резистентности (ИР) почечных сосудов после родоразрешения, как левых (с $0,72\pm 0,08$ до $0,58\pm 0,06$ соответственно, $p<0,0001$), так и правых (с $0,73\pm 0,08$ до $0,58\pm 0,07$ соответственно, $p<0,0001$). Установлена прямая корреляционная связь между ИР почечных сосудов до и после родоразрешения ($r=0,51$, $p<0,05$). При умеренной ПЭ отмечена сильная обратная корреляционная связь между ИР правой почечной артерии до и после родоразрешения ($r=-0,96$, $p<0,05$).

ИР почечных артерий (правой и левой) позволил на основании дискриминантного анализа классифицировать пациенток с ПЭ по тяжести с точностью прогноза для умеренной ПЭ 75 %, для тяжелой ПЭ 91,67% (Таблица 6). Аналогичная классификация по дебюту ПЭ оказалась малоинформативной – точность прогноза для ранней ПЭ составила 57,14%, для поздней – 77,78%.

Таблица 6 – Параметры уравнения дискриминантной функции (уравнения), позволяющей классифицировать пациенток с ПЭ по тяжести или дебюту на основании ИР почечных артерий до и после родоразрешения

Параметр уравнения	Тяжесть ПЭ		Дебют ПЭ	
	Тяжелая	Умеренная	Ранний	Поздний
к для ИР почечной артерии до родоразрешения, S	-27,2787	8,1047	-33,2506	1,7427
к для ИР почечной артерии до родоразрешения, D	90,0525	62,0787	92,5406	68,2524
к для ИР маточных артерий после родоразрешения, S	54,2802	84,4034	69,8055	68,4309
к для ИР маточных артерий после родоразрешения, D	90,8563	48,6943	78,5156	66,2410
Константа	-66,2036	-66,2577	-66,5746	-65,6443
Точность прогноза, %	91,67	75	57,14	77,78

Классификация пациенток с ПЭ по тяжести и дебюту на основании ИР почечных артерий до и после родоразрешения оказалась недостаточно информативной (точность

прогноза для умеренной поздней ПЭ составила 75%, для тяжелой поздней - 40%, для ранней – 57,14%).

При тяжелой ПЭ установлена прямая корреляционная связь между ИР артерий сетчатки до и после родоразрешения, как левых ($r=0,82$, $p<0,05$), так и правых ($r=0,78$, $p<0,05$). ИР артерий сетчатки правого и левого глаза до и после родоразрешения на основании дискриминантного анализа позволили классифицировать пациенток с ПЭ по тяжести, дебюту (Таблица 7).

Таблица 7 – Параметры уравнения дискриминантной функции (уравнения), позволяющей классифицировать пациенток с ПЭ по тяжести или дебюту на основании ИР центральных артерий сетчатки до и после родоразрешения

Параметр уравнения	Тяжесть ПЭ		Дебют ПЭ	
	Тяжелая	Умеренная	Ранний	Поздний
к для ИР артерии сетчатки до родоразрешения, S	-26,2779	-10,8312	-20,1121	-8,6688
к для ИР артерии сетчатки до родоразрешения, D	97,8473	82,2107	92,5011	84,8125
к для ИР артерии сетчатки после родоразрешения, S	36,2443	22,5424	32,2111	28,3083
к для ИР артерии сетчатки после родоразрешения, D	-30,8866	-16,8973	-26,6070	-21,9184
Константа	-28,2855	-29,7840	-28,3680	-31,4173
Точность прогноза, %	100	50	57,14	88,89

При анализе доплерометрии маточных артерий до родоразрешения при помощи автоматизированных нейронных сетей выявлена нелинейная связь с тяжестью ПЭ. Правильность обучения нейронных сетей составила от 86 % (Таблица 8). Правильность получения правильных ответов для тяжелой ПЭ составила 100%, для умеренной – 33%.

Таблица – 8. Результаты построения обучающихся нейронных сетей при сравнении доплерометрии маточных артерий до родоразрешения с тяжестью ПЭ

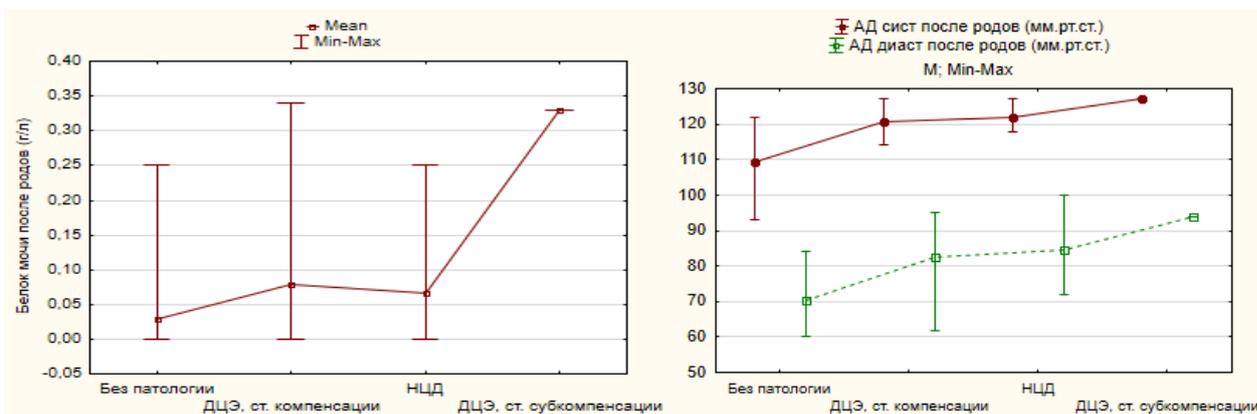
№ сети	Название сети	Точность обучения (Trainingperf.)	Точность тестирования (Testperf.)	Точность валидации (Validationperf.)	Алгоритм обучения (Trainingalgorithm)	Ошибка функции (Errorfunction)	Функция активации (Hiddenactivation)	Выходная функция активации Outputactivation
5	RBF 2-6-2	86	100	50	RBFT	SOS	Gaussian	Identity

Проведение дискриминантного анализа позволило классифицировать пациенток с ПЭ по тяжести или дебюту так же с различной точностью прогноза (Таблица 9). Однако в модели с ИР левой и правой маточных артерий только ИР правой маточной артерии значим (Лямбда Уилкса=0,88, $p=0,048$), и точность прогноза составляет 83,33% для ранней ПЭ, для тяжелой поздней – 50%, умеренной – 60%, что требует дальнейшего более целенаправленного изучения.

Таблица 9 – Параметры уравнения дискриминантной функции (уравнения), позволяющей классифицировать пациенток с ПЭ по тяжести или дебюту на основании ИР маточных артерий до и после родоразрешения

Параметр уравнения	Тяжесть ПЭ		Дебют ПЭ	
	Тяжелая	Умеренная	Ранний	Поздний
к для ИР маточной артерии до родоразрешения, S	5,2881	2,6613	-64,199	-40,1400
к для ИР маточной артерии до родоразрешения, D	79,1753	47,9067	147,887	111,8990
к для ИР маточной артерии после родоразрешения, S	184,8028	208,6829	270,523	248,2773
к для ИР маточной артерии после родоразрешения, D	-0,2972	2,7053	-27,647	-16,7238
Константа	-85,3156	-81,4622	-107,061	-91,9249
Точность прогноза, %	100	60	83,33	75

Проведена оценка реконвалесценции женщин, перенесших тяжелую ПЭ. Пациентки, перенесшие тяжелую ПЭ, могли обратиться к врачу ЖК через 7-15 недель после родоразрешения, несмотря на то, могли сохраняться признаки ретинопатии и ангиопатии сетчатки (26%), неврологические нарушения (35%), артериальная гипертензия со значениями диастолического давления более 90 мм.рт.ст. (16%). Установлена связь между значениями протеинурии, артериального давления и наличием неврологической патологии (Рисунок 4).



а)

б)

Рисунок 4 – Протеинурия (а) и артериальное давление (б) у пациенток, перенесших ПЭ, с сохраняющейся неврологической дисфункцией после 7-15 недель после родов

Получены уравнения дискриминантной функции, позволяющие по значениям протеинурии и артериального давления прогнозировать вероятный риск неврологической дисфункции (Таблица 10) через 7-15 недель после родов.

Таблица 10 – Дискриминация пациенток у пациенток, перенесших ПЭ, с сохраняющейся неврологической дисфункцией через 7-15 недель после родов.

Уравнения дискриминантной функции

Параметр уравнения	Группы сравнения			
	Без патологии	ДЦЭ I ст.	НЦД	ДЦЭ II ст.
Белок мочи после родов (г/л)	Лямбда Уилкса=0,57, p=0,001			
Коэффициент	3,807772	10,02268	8,39108	41,95542
Константа	-0,527025	-2,06904	-2,35635	-9,69523
Точность прогноза, %	95	0	0	100
АД систолическое, мм.рт.ст.	Лямбда Уилкса=0,58, p=0,001			
Коэффициент	1,8033	1,990	2,012	2,094
Константа	-99,0657	-121,733	-124,806	-135,765
Точность прогноза, %	95	50	0	0
АД диастолическое, мм.рт.ст.	Лямбда Уилкса=0,59, p=0,002			
Коэффициент	0,7511	0,8814	0,9028	1,0043
Константа	-26,8711	-38,0335	-40,2233	-49,9752
Точность прогноза, %	100	33,33	0	0

При оценке состояния глазного дна через 7-15 недель после родов были выявлены различия в протеинурии (Таблица. 11).

Таблица 11 – Дискриминация пациенток с ПЭ с ДЦЭ и без нее по протеинурии при оценке состояния глазного через 7-15 недель после родов. Уравнения дискриминантной функции.

Параметр уравнения	Группы сравнения			
	Норма	Незначительные изменения	Дегенерация сетчатки	Ретинопатия
Белок мочи после родов (г/л)	Лямбда Уилкса=0,73, p=0,029			
Коэффициент	3,516721	12,44123	22,36104	7,43156
Константа	-0,349811	-3,55017	-4,87901	-2,64457
Точность прогноза, %	91,67	0	66,67	0

Предложенные прогностические модели были внедрены в работу женских консультаций (№3 и №5) Перинатального центра ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Минздрава Краснодарского края, и в 2019 году проспективно оценены. Из 201 пациенток с подозрением на риски развития ранней ПЭ истинно положительный результат получен у 76 пациенток, ложно-положительный у 9, ложно-отрицательный у 12, истинно-отрицательный у 114 пациенток. Таким образом, чувствительность (Se) разработанных моделей математического прогноза тяжелой ПЭ, ранней в том числе, составила 86,36%, специфичность – 92,04%. Предложенные рекомендации по динамическому наблюдению (патронажу) совместно со смежными специалистами после выписки домой на амбулаторном этапе позволили получить истинно-положительный результат у 125 пациенток, ложно-положительный у 12, ложно-отрицательный у 0, истинно-отрицательный - у 64 пациенток. Таким образом, чувствительность (Se) предложенных мероприятий по динамической оценке на амбулаторном этапе реконвалесценции пациенток, перенесших тяжелую ПЭ, раннюю в том числе, составила 100%, специфичность – 84,21%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПЭ остается причиной не контролируемых нарушений в органах и системах женщины не только при беременности, но и после родоразрешения. Степень выраженности данных нарушений может быть обусловлена не только тяжестью ПЭ, но и ее ранним дебютом. Анализ реконвалесценции ПЭ у пациенток, перенесшие тяжелую ПЭ, в условиях послеродового наблюдения в условиях ЖК показал, что несмотря на тяжелые нарушения в органах и системах, пациентки после родоразрешения обращаются к акушеру-гинекологу только через 7-15 недель, несмотря на риски сохраняющейся ретинопатии и ангиопатии сетчатки, неврологических нарушений, артериальной гипертензии со значениями диастолического давления более 90 мм.рт.ст. Возможности дифференцированного математического прогноза тяжелой ПЭ с ранним или поздним дебютом открывают возможности для ее доклинической диагностики и своевременного лечения или маршрутизации в лечебное учреждение соответствующего профиля и уровня.

Перспективами для дальнейшего исследования является оценка долгосрочного влияния раннего и позднего дебюта ПЭ различной тяжести на состояние общего здоровья, репродуктивной функции пациентки. Представляет интерес дальнейший

поиск высокоинформативных предикторов тяжелой ПЭ с ранним и поздним дебютом на этапе имплантации эмбриона. Полученные результаты открывают горизонты для поиска стратегии таргетной профилактики и лечения тяжелого нарушения функции органа (-в), обусловленных ПЭ с ранним или поздним дебютом, в долгосрочной перспективе после родоразрешения в том числе.

На основании полученных данных можно сделать следующие **выводы**:

1. Клинико-anamнестическими предикторами ранней преэклампсии в сравнение с поздней является совокупность клинико-anamнестических факторов: возраст пациентки, возраст мужа, срок беременности при 1-й явке на учёт в ЖК (точность прогноза 83,33%). Отсутствие преконцепционной подготовки не увеличивает частоту развития ранней преэклампсии в сравнение с поздней (ОШ=2,0 (95% ДИ 0,28-14,2).

2. Гестационными факторами риска ранней ПЭ в сравнение с поздней является наличие ЖДА во II триместре беременности (ОР = 1,88; 95% ДИ 1,08-3,26); тяжелой ПЭ в сравнение с умеренной - угрожающий выкидыш, требующий гестагенотерапии в I-II триместрах беременности (ОР=1,7 (95% ДИ 1,24-2,33).

3. Ранняя ПЭ в сравнение с поздней сопряжена с хронической плацентарной недостаточностью: с маловодием ($p<0,001$); ЗРП 2 ст. ($p<0,001$). Установлена нелинейная связь между ИР маточных артерий до родоразрешения и тяжестью ПЭ (точность обучения нейронных для тяжелой ПЭ - 86-100%).

4. Тяжелая ПЭ, независимо от дебюта, в сравнение с умеренной сопряжена с повышением частоты развития выраженных полиорганных нарушений ($p<0,05$): диффузных изменений печени, гидроперикарда, пиелозктазии, двустороннего гидроторакса, гидроперитонеума, паранефрального выпота. При тяжелой ПЭ ранний дебют в сравнение с поздним сопряжен с повышенным риском дисциркуляторной энцефалопатии II ст. (ОР=6,14 (95% ДИ (3,27-11,54), ангиопатии сетчатки IБ ст. (ОР=2,59 (95% ДИ (1,17-5,73) и ретинопатия беременных (ОР=3,34 (95% ДИ (1,43-7,81).

5. Ранняя реконвалесценция после родоразрешения пациенток с ПЭ, независимо от ее тяжести и дебюта характеризуется снижением ИР почечных артерий (на 19% левой и 21% правой). Установлено значительное снижение ИР почечных сосудов после родоразрешения, как левых ($0,72\pm 0,08$ и $0,58\pm 0,06$ соответственно, $p<0,0001$), так и правых ($0,73\pm 0,08$ и $0,58\pm 0,07$ соответственно, $p<0,0001$). Установлена прямая

корреляционная связь между ИР почечных сосудов до и после родоразрешения ($r=0,51$, $p<0,05$).

6. Ранняя ПЭ в сравнение с поздней характеризуется сохранением неврологической дисфункции после родоразрешения: ДЦЭ II степени на 1-е сутки ($p=0,0009$), ДЦЭ I ст. на 3-и сутки ($p<0,0001$). Тяжелая ПЭ, независимо от дебюта, сопряжена с сохранением после родоразрешения признаков ретинопатии беременных до 1-х суток ($p<0,001$), ранняя ПЭ – вплоть до 3-х суток ($p=0,0009$).

7. Через 7-15 недель после родоразрешения у родильниц, перенесших тяжелую ПЭ могут сохраняться признаки ретинопатии и ангиопатии сетчатки (26%), неврологические нарушения (35%), артериальная гипертензия со значениями диастолического давления более 90 мм.рт.ст. (16%). Установлена связь между значениями протеинурии ($p=0,001$), систолического ($p=0,001$) и диастолического ($p=0,002$) артериального давления и наличием вероятного риска неврологической дисфункции; между значениями протеинурии ($p=0,001$) и состояние глазного.

8. Установлены высокоинформативные гестационно обусловленные предикторы вероятного риска тяжести ПЭ, независимо от дебюта: особенности настоящей беременности - срок беременности при отмене гестагенов ($p=0,0458$; точка отсечения 16 недель), развитии ПЭ - ИАЖ ($p=0,012$; точка отсечения 7,0 см); маркеры коагуляционных и тромботических свойств крови - максимальный уровень фибриногена крови при ($p=0,02$; точка отсечения 5,1 г/л,) и количество тромбоцитов крови ($p=0,014$; точка отсечения 250 тыс./мл); и в зависимости от дебюта ПЭ: степень зрелости шейки матки ($p=0,01$; точка отсечения 2,0 балла); срок беременности при впервые выявленной ЗРП ($p=0,05$; точка отсечения 31-32 недель); максимальный уровень фибриногена крови при развитии ПЭ ($p=0,0007$; точка отсечения 5,4 г/л).

9. Высокоинформативными предикторами дебюта ПЭ (раннего или позднего) является комбинация факторов: показатели систолического и диастолического АД, ИР центральных артерий сетчатки, почечных артерии, маточных артерий (точность прогноза 100%).

10. Разработанные модели математического прогноза позволили достоверно (85,7-100%) оценить вероятные риски тяжелой ПЭ, своевременно диагностировать раннюю ПЭ, снизить частоту развития тяжелых осложнений для матери, обусловленных

тяжелой ПЭ до родоразрешения (Se 86,36%, Sp 92,04%) и при послеродовом патронаже (Se 100%, Sp 84,21%).

Полученные выводы позволяют сформулировать **практические рекомендации**:

– У пациенток с риском ПЭ расценивать возраст 32 года и больше, возраст мужа более 36 лет, срок беременности при 1-й явке на учёт в ЖК более 8 недель в сочетании с проживанием в городах и поселениях Краснодарского края, но не в краевом центре (г. Краснодаре) и замужним семейным положением как предикторы ее раннего дебюта.

– Расценивать как высокоинформативные гестационно обусловленные предикторы вероятного риска тяжелой ПЭ, независимо от раннего или позднего дебюта, такие особенности беременности, как длительная угроза невынашивания в I-II триместрах, необходимость применения гестагенов до 16 недель беременности и более, ИАЖ менее 7,0; максимальный уровень фибриногена крови 5,1 г/л, количество тромбоцитов крови менее 250 тыс./мл; срок беременности при впервые выявленной ЗРП менее 31-32 недель, максимальный уровень фибриногена крови более 5,4 г/л – как предикторы ранней ПЭ.

– Для объективной оценки ранней реконвалесценции пациенток с ПЭ после родоразрешения оценивать динамику снижения ИР почечных артерий, которая должна составлять не менее на 19% для левой и 21% для правой почечных артерий).

– Учитывать, что при ранняя ПЭ в сравнение с поздней имеется риск сохранения неврологической дисфункции после родоразрешения: ДЦЭ II степени на 1-е сутки, ДЦЭ I ст. на 3-и сутки; тяжелая ПЭ, независимо от дебюта, сопряжена с сохранением после родоразрешения признаков ретинопатии беременных до 1-х суток, ранняя ПЭ – вплоть до 3-х суток.

– Через 7-15 недель после родоразрешения у родильниц, перенесших тяжелую ПЭ, исключать сохраняющиеся признаки ретинопатии и ангиопатии сетчатки, неврологических нарушений, артериальной гипертензии со значениями диастолического давления более 90 мм.рт.ст. Сохраняющаяся протеинурия, повышение систолического и диастолического артериального давления могут быть сопряжены с сохраняющейся неврологической дисфункцией, изменениями на глазном дне, обусловленными перенесенной ПЭ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Юсупова З.С. Анализ акушерской тактики при ведении гестозов средней, тяжелой степени тяжести и сочетанного гестоза за 2012 год / А.А.Авакимян, З.С.Юсупова, В.Н.Долженко [и др.] // Материалы Кубанской региональной медицинской конференции «Перинатальные центры: вчера, сегодня, завтра». Геленджик, п.Кабардинка 10-11 октября - 2013. - С. 3-5.
2. Юсупова З.С. Опыт ведения гестозов тяжелой степени тяжести / А.А.Авакимян, В.В. Скопец, З.С.Юсупова [и др.] // Материалы Кубанской региональной медицинской конференции «Перинатальные центры: вчера, сегодня, завтра». Геленджик, п.Кабардинка 10-11 октября - 2013. - С. 41-42.
3. Юсупова З.С. Клинические особенности ранней и поздней преэклампсии. / В.А. Новикова, Г.А. Пенжоян, О.А. Шаповалова, Б.З. Пшидаток, И.Л. Пенжоян, С.А. Надеина, З.С. Юсупова// Материалы IX регионального научно-образовательного форума «мать и дитя» - Сочи. -2016 г. С. 52-54.
4. Юсупова, З.С. **Современные перспективы в изучении патогенеза преэклампсии, ее ранней диагностики и прогнозирования.** / Юсупова З.С., Новикова В.А., Оленев А.С. // **Практическая медицина.** - 2018. - Том 16. - № 6. - С. 45-51. DOI: 10.32000/2072-1757-2018-16-6-45-51
5. Юсупова, З.С. **Прогнозирование клинического течения реконвалесценции у женщин с ранней и поздней преэклампсией** / В.А.Новикова, О.А.Шаповалова, З.С.Юсупова, Б.З.Пшидаток, А.А.Авакимян, И.Л.Пенжоян // **Современные проблемы науки и образования.** - 2018. - № 3; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27541> (дата обращения: 24.05.2018).
6. Юсупова, З.С. **Необходимость реабилитации женщин, перенесших тяжелую преэклампсию.** / В.А.Новикова, О.А.Шаповалова, З.С.Юсупова, Е.С. Захарова, Ю.Е. Сафонова // **Современные проблемы науки и образования.** - 2018. - № 2; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27475> (дата обращения: 24.05.2018).
7. Юсупова З.С. **Обоснование контроля реконвалесценции и персонафицирования реабилитации женщин, перенесших тяжелую преэклампсию.** / В.А. Новикова, З.С. Юсупова, О.А. Шаповалова, В.А.

**Хорольский // Кубанский научный медицинский вестник. – 2018. – Том 25. -
№3 – с.73-81.**