

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Пермский государственный медицинский университет
имени академика Е.А. Вагнера»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

КОНДРАТЮК
ИВАН ВАСИЛЬЕВИЧ

**МОЗГОВОЙ НЕЙРОТРОФИЧЕСКИЙ ФАКТОР
И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ,
ОСЛОЖНЕННОЙ ГИПЕРТЕНЗИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ**

3.1.24. – Неврология

3.1.4. – Акушерство и гинекология

**Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Научные руководители:
доктор медицинских наук, профессор
Ю. В. Каракулова
доктор медицинских наук, профессор
М. М. Падроль

Пермь 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1. Гипертензивные расстройства при беременности. Роль нервной системы в их формировании.....	11
1.2. Современный взгляд на проблему когнитивных расстройств во время беременности и родов.....	24
1.3. Роль нейротрофических факторов в механизме развития гипертензивных расстройств при беременности.....	27
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	34
2.1. Характеристика объектов исследования.....	34
2.1.1. Характеристика беременных женщин с гипертензивными расстройствами.....	34
2.1.2. Характеристика относительно здоровых беременных женщин группы сравнения.....	37
2.1.3. Характеристика относительно здоровых небеременных женщин группы контроля.....	38
2.1.4. Дизайн исследования.....	39
2.2. Методы и объекты исследования.....	39
2.2.1. Этические аспекты и согласие пациенток.....	41
2.2.2. Оценка артериального давления.....	41
2.2.3. Нейропсихологическое исследование.....	42
2.2.4. Лабораторная диагностика.....	45
2.2.5. Статистическая обработка данных.....	47
Глава 3. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО, НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА И УРОВНЯ МОЗГОВОГО НЕЙРОТРОФИЧЕСКОГО ФАКТОРА У ОБСЛЕДУЕМЫХ ЖЕНЩИН.....	49
3.1. Особенности соматического, акушерско-гинекологического и неврологического статуса женщин с гипертензивными расстройствами.....	49

3.2. Эмоциональный статус женщин с гипертензивными расстройствами.....	52
3.3. Когнитивные нарушения у женщин исследуемых групп	64
3.4. Количественное содержание нейротрофического фактора исследуемых групп	71
3.5. Модель прогнозирования риска развития тяжелых осложнений преэклампсии.....	75
3.6. Модель диагностики когнитивных нарушений при беременности с гипертензивными осложнениями.....	79
Глава 4. КОРРЕЛЯЦИОННЫЙ И ROC-АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ, ЭМОЦИОНАЛЬНЫХ, КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ И НЕЙРОТРОФИЧЕСКОГО ФАКТОРА (BDNF) У БЕРЕМЕННЫХ С ГИПЕРТЕНЗИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ	82
4.1. Корреляционные связи клинико-лабораторных показателей в группе беременных с гипертензивными расстройствами.....	82
4.2. ROC-анализ и прогнозирование осложнений или диагностическое значение нейротрофина (BDNF) при гипертензивных расстройствах у беременных	88
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	95
ВЫВОДЫ	106
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	107
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	108
ПРИЛОЖЕНИЕ 1	132
ПРИЛОЖЕНИЕ 2	135
ПРИЛОЖЕНИЕ 3	136
ПРИЛОЖЕНИЕ 4	138
ПРИЛОЖЕНИЕ 5	140
ПРИЛОЖЕНИЕ 6	143
ПРИЛОЖЕНИЕ 7	144

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- BDI – шкала депрессии Бека (Beck Depression Inventory)
- BDNF – мозговой нейротрофический фактор (Brain- derived neurotrophic factor)
- CES-D – шкала-опросник центра эпидемиологических исследований депрессии (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale)
- HELLP – синдром (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets)
- MMSE – краткая шкала оценки психического статуса (Mini Mental State Examination)
- АГ – артериальная гипертензия
- АД – артериальное давление
- БАВ – биологически активные вещества
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ГАГ – гестационная артериальная гипертензия
- ГРБ – гипертензивные расстройства при беременности
- ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
- ИМТ – индекс массы тела
- ИФА – иммуноферментный анализ
- НСБ – нейроспецифические белки
- НТФ – нейротрофические факторы
- ОС – окислительный стресс
- ПОЛ – перекисное окисление липидов
- ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты
- ПЭ – преэклампсия
- ССС – сердечно-сосудистая система
- ХАГ – хроническая артериальная гипертензия
- ЦНС – центральная нервная система
- ШЛТ – шкала личностной тревожности Спилбергера – Ханина
- ШРТ – шкала реактивной тревожности Спилбергера – Ханина

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. Проблема гипертензивных расстройств при беременности (ГРБ) и связанных с ними осложнений далека от своего решения. Об этом свидетельствует очевидный рост у беременных женщин гипертензивных расстройств, сопровождающихся повышением степени тяжести и увеличением частоты осложнений. Частота данных в структуре экстрагенитальной патологии беременности, по данным ВОЗ, в разных регионах РФ варьируется от 5 до 30 % [3, 4, 109, 113]. В 2018 году доля материнской смертности от преэклампсии в Российской Федерации составила 8,9 %, в Приволжском федеральном округе 3,57 % [38, 55, 64]. На данный момент предикторы диагностики преэклампсии (ПЭ) остаются до конца не изученными, что существенно ограничивает способность ее прогнозирования.

Неврологические проявления ПЭ и эклампсии включают в себя общемозговые и когнитивные расстройства [115, 111, 208]. Медико-социальные последствия когнитивных расстройств после перенесенных гипертензивных осложнений при беременности могут существенно увеличивать продолжительность госпитализации, тем самым в несколько раз повышать ее стоимость и оказывать негативное влияние на качество жизни пациентов.

В основе патофизиологии когнитивной дисфункции и эмоциональных нарушений при гипертензивной лейкоэнцефалопатии, не связанной с беременностью, лежит корково-подкорковое разобщение в связи с микроциркуляторными нарушениями в перивентрикулярном белом веществе головного мозга [52].

ГРБ авторы также связывают с нарушением центральной и периферической гемодинамики на фоне дизрегуляции сосудистого тонуса, эндотелиальной дисфункции и гиповолемии [26, 63].

Нейротрофины – нейроспецифические белки, оказывающие трофическое и пластическое влияние на нервную систему, активизируют образование новых синапсов, стимулируют выживание, миграцию, пролиферацию нейронов, арборизацию дендритов и рост аксонов [9, 29, 86].

В настоящее время профилактика и лечение ГРБ стали более эффективными. Тем не менее сохраняется достаточное количество беременных женщин с гипертензивными расстройствами.

Частота когнитивных нарушений при беременности достигает 80 % и проявляется затруднениями чтения, забывчивостью, пониженной концентрацией внимания, сложностью решения задач, требующих высокой скорости выполнения [50]. Согласно данным литературы, продолжают страдать депрессивными состояниями после родов около 20 % женщин, в течение двух лет – до 13 % [74].

Степень разработанности темы. В настоящее время установлено, что в основе патогенеза ГРБ, а именно ПЭ, лежит иммунная [1, 11, 40, 167, 224] и генерализованная эндотелиальная дисфункция [63, 114, 116, 169].

Механизм нарушения когнитивных функций при беременности тесно связан с гормональным дисбалансом эстрогена и прогестерона в организме [21, 57, 81]. Половые гормоны, в первую очередь выполняя протекторную функцию, подготавливают головной мозг и организм женщины к предстоящему материнству, когда все внимание должно быть сконцентрировано на потребностях новорожденного [50]. Наравне с этим в ряде случаев появляются дезадаптивные реакции, проявляющиеся в виде эмоциональных и когнитивных нарушений. Существуют подтвержденные данные, что в сохранении функций холинергических нейронов переднего мозга, в организации процессов когнитивных функций принимают участие нейротрофические факторы [29, 138].

В настоящее время наиболее изученным нейротрофином является мозговой нейротрофический фактор (Brain-derived neurotrophic factor, BDNF) [29, 46, 106, 107]. Научный интерес представляет изучение BDNF – сыворотки крови как одного из маркеров формирования сосудистой дисфункции головного мозга и когнитивных нарушений [44].

На сегодняшний день идеальный биомаркер определения ПЭ еще не найден, так как критерии его определения достаточно высоки: быстрое определение в доступных биологических средах, высокая чувствительность и специфичность, отражение динамики, тяжести заболевания и эффективности лечения, прогнозирование функционального исхода, легкость идентификации и измерения широкодоступных методик: содержание биомаркера должно коррелировать с тяжестью заболевания.

Исследования нейротрофических факторов и корреляция их с когнитивными и ГРБ в современной зарубежной и русской литературе нами не найдены, что послужило выбором цели и задач данного исследования. Поиск новых эффективных методик диагностики ПЭ у беременных женщин остается актуальным по сей день.

Цель исследования: изучить количественное содержание мозгового нейротрофического фактора в сыворотке крови и психоэмоциональный статус беременных женщин с осложнениями в виде гипертензивных расстройств.

Задачи исследования:

1. Исследовать клиничко-неврологический, эмоциональный, когнитивный статус беременных женщин с осложнениями в виде гипертензивных расстройств.

2. Провести исследование количественного содержания мозгового нейротрофического фактора в сыворотке крови у беременных женщин без осложнений и с осложнениями в виде гипертензивных расстройств.

3. Провести корреляционный анализ количественного содержания мозгового нейротрофического фактора сыворотки крови с показателями нейропсихологического статуса, особенностями течения беременности и родов.

4. Определить маркеры ранней диагностики гипертензивных и когнитивных нарушений во время беременности.

Научная новизна

У беременных с гипертензивными расстройствами в виде тяжелой преэклампсии, HELLP-синдрома впервые выявлено повышение количественного содержания мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в сыворотке крови, ассоциированное с тяжестью этих состояний.

Впервые доказано, что у беременных женщин с гипертензивными расстройствами достоверно выше степень депрессии, реактивной тревожности и когнитивный дефицит по тестам самооценки памяти и MMSE, в отличие от здоровых беременных и небеременных женщин, коррелирующие с повышением уровня мозгового нейротрофического фактора (BDNF).

У беременных женщин с гипертензивными расстройствами впервые выявлено повышение количественного мозгового нейротрофического фактора в сыво-

ротке крови, ассоциированное со снижением когнитивных функций по шкале самооценки памяти.

Впервые определено, что высокий уровень нейротрофического фактора в сыворотке крови является ранним маркером развития тяжелой преэклампсии. Выведена верхняя граница нормы нейротрофина (BDNF), после которой имеется высокий риск развития тяжелых осложнений преэклампсии.

Положения, выносимые на защиту

1. У беременных пациенток с гипертензивными расстройствами достоверно выше степень депрессии, реактивной и личностной тревожности, когнитивного дефицита по сравнению со здоровыми беременными и группой контроля. При развитии тяжелой преэклампсии и HELLP-синдрома уровень депрессии и когнитивных нарушений возрастает.

2. Повышение количественного содержания мозгового нейротрофического фактора в сыворотке крови является диагностическим маркером гипертензивных расстройств при беременности. Уровень нейротрофина выше 11,1 нг/мл свидетельствует о тяжелой преэклампсии и осложнении в виде HELLP-синдрома. У беременных женщин с осложненным течением беременности в виде гипертензивных расстройств имеют место существенные когнитивные нарушения, ассоциированные с увеличением содержания мозгового нейротрофического фактора в сыворотке крови.

Практическая значимость. Обоснована необходимость тестирования нейropsychологического статуса в совокупности с определением уровня мозгового нейротрофического фактора в периферической крови для ранней диагностики когнитивных и эмоциональных нарушений и их своевременной коррекции у беременных женщин. При повышении значений нейротрофического фактора мозга (BDNF) равном или выше 16,3 нг/мл у беременных женщин с гипертензивными расстройствами диагностируются когнитивные нарушения (приоритетная справка № 2022117424 от 27.06.2022 г.). Предложен метод прогнозирования тяжелых гипертензивных осложнений во время беременности путем объективного определения количественного содержания мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в периферической крови методом иммуноферментного анализа, что позволяет

принять заблаговременные терапевтические меры по лечению и профилактике осложнений, снизить инвалидизацию и смертность от данных осложнений. Повышение мозгового нейротрофического фактора (BDNF) выше 6,8 нг/мл (в норме 1–5 нг/мл) в сыворотке крови беременной женщины с гипертензивными расстройствами является маркером тяжелой преэклампсии. Увеличение уровня BDNF более 11,1 нг/мл свидетельствует о развитии тяжелых осложнений преэклампсии, таких как HELLP-синдром (патент на изобретение № 2741730 от 28.01.2021 г.), что требует экстренного родоразрешения и проведения интенсивной терапии [45].

Личный вклад автора. На базе родового отделения ГКБ имени М.А. Тверье города Перми в период с 2018 по 2022 г. автором проведено клиническое обследование, анкетирование каждого пациента. Также автором лично у всех пациентов получено и документально оформлено информированное согласие на участие в исследовании, автором лично был проведен забор венозной крови для исследования количественного содержания мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в сыворотке крови при использовании иммуноферментного анализа. Автором освоен принцип проведенного лабораторного исследования. Данная часть выполнялась на базе сертифицированной частной лаборатории МедЛабЭкспресс при непосредственной консультативной и технической помощи заведующей лабораторией О.Ю. Ненашевой. Лично проведен и обработан статистический анализ всей полученной информации. Проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации. Подготовлены публикации по данной работе. Разработан и оформлен в виде патента способ диагностики тяжелых осложнений преэклампсии [45]. Разработан и оформлен в виде патента способ диагностики когнитивных нарушений при беременности с гипертензивными расстройствами [приоритетная справка № 2022117424 от 27.06.2022 г.].

Апробация. Основные положения диссертационной работы отражены в докладах на межрегиональной ежегодной научно-практической конференции «Неврологические чтения в Перми» (Пермь, 2019, 2020, 2021, 2022), Межрегиональной научно-практической онлайн-конференции «Здоровье женщины – здоровье нации», Status Praesens (Пермь, 2021), на V Всероссийской (с международным участием) конференции молодых ученых «Будущее нейронаук» (Казань, 2022), на ежегодной

Международной конференции «Третьяковские чтения» (Саратов, 2022), на заседании научно-координационного совета по неврологии (председатель – профессор, д-р мед. наук, заведующая кафедрой неврологии и медицинской генетики Ю.В. Каракулова) с участием кафедры акушерства и гинекологии № 1 (профессор, д-р мед. наук, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 1 М.М. Падруль) ФГБОУ ВО «ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (Пермь, 2022).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 6 статей, 4 из которых в рекомендованных ВАК изданиях.

Получены патенты на изобретение «Способ прогнозирования риска развития тяжелых осложнений преэклампсии» (№ 2020133591), «Способ прогнозирования развития критических состояний у женщин в родах и послеродовом периоде» (№ 2017114457). Получена приоритетная справка на патент «Способ диагностики когнитивных нарушений у беременных женщин с гипертензивными расстройствами» (приоритетная справка № 2022117424).

Структура и объем работы. Диссертационная работа представлена рукописью на русском языке объемом 144 страниц компьютерного текста и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список литературы насчитывает 225 источников, из них отечественных – 118 и зарубежных – 107. Работа иллюстрирована 15 таблицами и 47 рисунками.

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты диссертационного исследования внедрены в работу отделения патологии беременности ГБУЗ ПК ГКБ имени М.А. Тверье, г. Пермь, отделение патологии беременности ГБУЗ ПК ГКБ им. С.Н. Гринберга, г. Пермь, а также используются в учебном процессе кафедр неврологии и медицинской генетики и акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Апробация диссертации состоялась на совместном научно-координационном совете кафедр неврологии и медицинской генетики и акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России 27.06.2022 г.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Гипертензивные расстройства при беременности.

Роль нервной системы в их формировании

Задача современного акушерства – максимальное снижение материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Большой вклад в материнскую смертность вносят гипертензивные расстройства при беременности (ГРБ), встречающиеся в среднем с частотой около 10 %, в России эта цифра варьируется от 5 до 30 % [3, 84, 87, 88, 100, 103].

Гипертензивные расстройства, развившиеся во время беременности, в современном мире являются одной из серьезных нерешенных проблем, связаны с высокой инвалидизацией, перинатальной заболеваемостью и смертностью [56, 87, 118, 164, 213, 241]. Об этом свидетельствует явная динамика увеличения распространенности ГРБ, сопровождающаяся повышением тяжести этих состояний и увеличением осложнений, связанных с ними. При этом обращает на себя внимание множество разработанных методов прогнозирования и диагностики ГРБ. В настоящее время в мире не существует ни одного диагностического высокочувствительного и специфичного теста, обеспечивающего раннюю диагностику тяжелой ПЭ и ее осложнений при беременности. В связи с этим сохраняется актуальность выявления ранних признаков этих осложнений при беременности для дальнейшей идентификации группы риска и начала ранней профилактики и лечения.

Эпидемиология гипертензивных расстройств при беременности

Во всем мире около 10 % беременных женщин страдает гипертензивными расстройствами [23, 77, 121, 225]. В свою очередь это означает, что в Российской Федерации с данной проблемой в акушерстве сталкивается около 160 тысяч беременных [38]. По мнению международных экспертов, распространенность артериальной гипертензии в европейской популяции варьируется от 30 до 45 % [119]. Распространенность преэклампсии (ПЭ) в европейских странах составляет от 2 до 5 %, в странах развивающейся экономики – от 12 до 15 % [114, 191, 207, 214]. По данным статистики, в Российской Федерации ГРБ приводят к осложнениям

течения беременности от 5 до 10 % и являются одной из главных причин материнской и перинатальной смертности [110, 225, 116, 63, 76, 105, 77], являясь, помимо этого, одной из причин высокой инвалидизации, заболеваемости матерей и новорожденных [77, 176]. По данным ВОЗ, около 50 тысяч беременных женщин погибает от осложнений, связанных с гипертензивными расстройствами [3, 4, 28]. Также, по официальным данным Министерства здравоохранения РФ, ГРБ занимают 4-е место в списке материнской смертности [3, 38]. Частота ПЭ в России достигает 16–21 % и до настоящего времени остается в лидирующих позициях материнской и перинатальной смертности [225]. Эклампсия возникает в 5–8 % у женщин, страдающих ПЭ и проживающих в развитых странах. HELLP-синдром возникает в 10–20 % у женщин, страдающих ПЭ [225, 165]. В течение последних лет наблюдается снижение показателя материнской смертности от ПЭ и эклампсии [55]. Так, в 2018 году показатель смертности от гипертензивных расстройств составил 8,9 %, тогда как в 2017 году он был 12,1 %. Также в 2018 году немного снизилась частота острого жирового гепатоза, HELLP-синдрома и эклампсии (с 57 до 53 % и с 23 до 20 % соответственно) [55].

Классификация гипертензивных расстройств при беременности

На данный момент предложено большое количество классификаций ГРБ [3, 10, 27, 77, 88, 110, 137]. В 2018 году был модифицирован и утвержден клинический протокол «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде» [3], в котором имеется классификация, соответствующая большинству международных рекомендаций.

В ГРБ входят такие состояния, как хроническая артериальная гипертензия (ХАГ), гестационная артериальная гипертензия (ГАГ) и ПЭ [10, 110]. Критерием постановки артериальной гипертензии при беременности является уровень САД ≥ 140 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 90 мм рт. ст. Необходимо подтвердить повышенное АД двумя измерениями на одной руке с интервалом в 15 мин. ХАГ – артериальная гипертензия, возникающая до беременности или на сроках гестации до 20 недель. Основной критерий для постановки диагноза – повышение АД

$\geq 140/90$ мм рт. ст. до беременности или до 20 недель беременности [84, 121, 147]. ГАГ – это артериальная гипертензия, возникшая после 20 недель гестации *de novo*. Критерий постановки диагноза – повышение АД $\geq 140/90$ мм рт. ст., без значимой протеинурии. Выделяют умеренную и тяжелую АГ. Диагноз умеренной АГ выставляется при повышении САД до 140–159 мм рт. ст. и/или увеличении ДАД до 90–109 мм рт. ст. Тяжелая ГАГ соответствует САД > 160 мм рт. ст. и/или ДАД > 110 мм рт. ст. [41]. ПЭ – специфичный, мультисистемный синдром, возникающий только после 20-й недели гестации у имевших нормальное АД до беременности, характеризующийся артериальной гипертензией АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. в сочетании со значимой протеинурией ($\geq 0,3$ г/л), нередко отеками, полиорганной/полисистемной дисфункцией/недостаточностью [3, 4, 39, 84, 100, 181]. ПЭ на фоне ХАГ диагностируется при присоединении симптомов ПЭ.

В последнее время многими авторами отмечается ранняя (до 34 недель гестации) и поздняя манифестация ПЭ [14, 32, 34, 49, 118]. Считается, что нарушение инвазии цитотрофобласта в спиральных артериях является одной из причин развития ранней ПЭ, вследствие чего нарушается ремоделирование маточных артерий с последующей гипоперфузией плаценты. Причиной поздней ПЭ является прогрессирование экстрагенитальных заболеваний матери, которые, в свою очередь, ухудшают течение беременности. Чаще медико-социальное значение для здравоохранения имеет ПЭ ранняя, так как проявляется более тяжелыми осложнениями и ограничена временем пролонгирования беременности [49, 77, 220]. Умеренная ПЭ может прогрессировать до тяжелой как постепенно, так и внезапно, что требует постоянного мониторинга пациентов и контроля состояния плода.

В последнее время отмечают атипичность и разнообразие клинических проявлений ПЭ [76], что является поводом поиска новых диагностических критериев и новых биомаркеров.

Классификация степени тяжести повышения АД при беременности может использоваться при любой форме (ХАГ, ГАГ, ПЭ). Использование двух степеней АГ при беременности, умеренной и тяжелой, имеет принципиальное значение для дальнейшей тактики ведения, лечения и родовспоможения [3, 110, 172, 196].

По степени тяжести выделяют умеренную и тяжелую ПЭ [3, 102]. Выделение умеренной и тяжелой степеней тяжести преэклампсии при беременности имеет важное значение для оценки прогноза, ведения и тактики лечения. При тяжелой ПЭ уровень САД ≥ 160 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 110 мм рт. ст. ассоциируется с высоким риском развития тяжелых неврологических осложнений, таких как острое нарушение мозгового кровообращения [181].

К тяжелым осложнениям ПЭ относятся: эклампсия; HELLP-синдром в сочетании с полиорганной/полисистемной недостаточностью (отек легких, острая почечная, печеночная недостаточность, гематома или разрыв печени, нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания); отслойка плаценты; антенатальная гибель плода; отслойка сетчатки глаза [39, 41, 53, 77, 82, 150, 153, 160, 165, 170, 171, 187, 198].

Также большое значение, по мнению многих авторов, имеет разделение ПЭ на раннюю, которая развивается до 34 недель беременности, чаще сочетается с плацентарной недостаточностью и задержкой развития (роста) плода, и позднюю ПЭ, которая развивается после 34 недель беременности и связана с вторичной сосудистой патологией матери и чаще более благоприятна для плода и беременной женщины [22, 32, 47, 49, 102, 116].

В последнее время отмечается разнообразие клинических форм и атипичность течения ПЭ, что порой не соответствует современным клиническим классификациям [76].

К основным прогностическим факторам риска развития тяжелой ПЭ относят [37, 75, 88, 92, 142, 157, 181, 196]: возраст старше 40 лет, первую беременность, интергенетический интервал более 10 лет, ПЭ в семейном анамнезе (матери, сестры), многоплодную беременность, раннее начало ПЭ и преждевременные роды в сроке 34 недель и менее в анамнезе, аутоиммунные заболевания, наследственную тромбофилию и тромбопатию, сахарный диабет 1-го и 2-го типа, хроническую артериальную гипертензию, вспомогательные репродуктивные технологии (ЭКО), инфекции во время беременности, многократные беременности, увеличение уровня триглицеридов (ТГЦ) перед беременностью, низкий социальный,

экономический статус женщины, прием психоактивных и наркотических веществ, ИМТ $35/\text{м}^2$ и более при первом посещении, предыдущую беременность, протекавшую в совокупности с артериальной гипертензией или ПЭ, ранее существовавшие сосудистые заболевания и заболевания почек [20, 143, 161, 162, 209, 222].

Указанные факторы риска развития ПЭ считаются доказанными множеством проведенных научных исследований [148, 173, 184, 185, 200, 217].

Современные представления об этиологии и патогенезе гипертензивных расстройств при беременности

Патогенез ПЭ в настоящее время окончательно не изучен. В его основе лежит множество сочетаний различных факторов. В настоящее время существует несколько различных теорий развития данного осложнения при беременности, вследствие чего прогнозирование и профилактика далеки от совершенства.

Известно, что на фоне ПЭ в организме матери развивается выраженная гиперкоагуляция, дисфункция/дисбаланс противосвертывающей и фибринолитической систем. В результате этого развивается микротромбоз сосудов разных органов с развитием дисфункции, что приводит к нарушению маточно-плацентарного кровообращения [26, 180, 194].

В различной мировой литературе предложен ряд теорий развития ПЭ: плацентарная ишемия, иммунная дезадаптация, генетические изменения и оксидативный стресс (ОС) [26, 77, 84].

Основными и важными регуляторами развития сосудистой системы плаценты являются ангиогенные факторы, а также их рецепторы [77, 84, 85]. Известно, что эндотелий представлен слоем уплощенных клеток, который имеется в различных органах и системах организма, но главным образом представлен на внутренней поверхности сосудов. Биологически активные вещества (БАВ), участвующие в регуляции эндотелия, образуются тромбоцитами и тучными клетками [48]. Эндотелиальные клетки синтезируют большое количество БАВ, воздействуя на тонус сосудов, процессы коагуляции [84, 94]. Влияние БАВ на клетки эндотелия происходит путем воздействия на специфические эндотелиальные рецепторы, что

в последующем приводит к образованию активных соединений, влияющих на гладкую мускулатуру сосудов, вызывая их констрикцию или дилатацию [84].

В настоящее время одной из ведущих теорий развития ПЭ является «плацентарная» [26, 169, 179]. В начальный этап патогенеза ПЭ входит торможение инвазии трофобласта в спиральные артерии матки при содействии генетических и иммунологических факторов. Вследствие этого не происходит ремоделирования мышечного слоя спиральных артерий миометрия, в результате сохраняется способность к вазоконстрикции в ответ на гормональные и нервные воздействия в организме беременной женщины, что в дальнейшем приводит к гипоксическим воздействиям на плацентарную ткань [83, 116].

При нормальной плацентации характерно внедрение цитотрофобласта в стенку матки [22]. Клетки цитотрофобласта в результате такой инвазии появляются как в гладкомышечных клетках, так и между эндотелиоцитов спиральных артерий матки, запуская процесс ремоделирования ветвей маточных артерий в характерные маточно-плацентарные сосуды, которые характеризуются большой ёмкостью и низкой резистентностью. При этом цитотрофобласты фенотипически приобретают вид эндотелиальных клеток, в состав которых входят поверхностные молекулы адгезии эндотелиоцитов, а сосуды приобретают способность к полноценному обеспечению кислородом и питательными веществами от матери через плаценту к плоду [83, 116].

Принято считать, что гипертензивные расстройства, связанные с беременностью, – это комплексная дисфункция эндотелия (эндотелиоз), в результате чего происходит нарушение роста, инвазии, ангиогенеза, дифференцировки и функционирования спиральных артерий плаценты [114, 116]. Эти нарушения связаны с патологической продукцией сосудистого фактора роста эндотелия, а также свертывающей и противосвертывающей систем крови [22, 114, 190]. Очевидно, что эндотелиальная дисфункция, возникающая при гипертензивных расстройствах, в частности ПЭ, вызывает гипоксические и ишемические повреждения в центральной нервной системе (ЦНС) [115].

Известно, что при физиологически протекающей беременности ангиогенные факторы преимущественно преобладают над антиангиогенными, тогда как при ПЭ наоборот [111].

Также в патогенезе, согласно зарубежным авторам, происходят дисфункция трофобласта, нарушение ремоделирования сосудов плаценты [22, 83, 116].

А.И. Щеголев и соавторы выявили, что изменения уровня проангиогенных и противоангиогенных факторов, фактора развития ворсин хориона, сосудистого фактора эндотелия и его рецепторов, а также нарушение васкуляризации ворсин плаценты, являются одним из звеньев в патогенезе ПЭ [116].

По современным представлениям, в патогенезе ПЭ важную роль в формировании деструктивных изменений в организме занимает иммунное повреждение [11, 224]. При ПЭ в ответ на развитие системного воспаления происходит гиперактивация иммунной системы беременной женщины, не контролируемая иммунной системой, особенно при нарастании тяжести этого состояния, выявляется повышенный уровень провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6, IL-8, IL17 и фактора некроза опухоли (TNF- α) [1, 40, 167, 224]. Также наблюдается нарушение баланса в цитокиновой системе, характеризующееся изменением соотношения провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, как на локальном (плацента), так и на системном уровнях [77]. Стоит отметить, что измененный уровень цитокинов не является специфичным для развития ПЭ, так как отражает выраженность воспалительной реакции, которая может наблюдаться и при других различных осложнениях, связанных с беременностью.

Также многие авторы считают, что в патогенезе ПЭ ведущую роль играет окислительный стресс (ОС) [63, 77, 118, 131, 186]. Он проявляется в виде нарушения баланса между окислителями и антиоксидантами, приводящего к нарушению окислительно-восстановительного равновесия, контроля и молекулярного повреждения в организме. Основную роль в патогенезе ОС играют активные формы кислорода, чаще всего это супероксид (O^2), перекись водорода (H_2O_2) и гидроксильный радикал (НО). Перекисное окисление липидов (ПОЛ) и ОС во многих исследованиях рассматривают как основные факторы в формировании свободных радикалов в плохо перфузированной плаценте, что приводит к повышению адгезивных свойств лейкоцитов и тромбоцитов к сосудистому эндотелию, вызывая констрикцию сосудов, и повышению сосудистого сопротивления [63, 118, 131, 186]. В свою очередь вазокон-

стрикция в плаценте приводит к нарушению маточно-плацентарного кровотока, что вызывает последующее высвобождение воспалительных цитокинов и ангиогенных факторов, участвующих в формировании порочного круга в ухудшении ОС и развитии сосудистой эндотелиальной дисфункции [63, 96, 131, 145, 159, 192]. Поиски новых значимых маркеров системного воспаления продолжаются.

Также в зарубежной литературе рассматривается полиморфизм генов воспалительного ответа в качестве одного из факторов развития ПЭ. Так, в исследовании S.A. Mastrolia и соавторов упоминается о противовоспалительном эффекте гепарина, помимо антикоагулянтного, что подтверждает выдвинутую теорию о системном воспалении в организме при осложненном течении беременности в виде ПЭ [192].

А.А. Балущкина и соавторы не смогли найти корреляцию между маркером воспаления пресепсина (ПСП) и гипертензивными нарушениями при беременности [77].

Н.А. Чайка и соавторы в своем исследовании выявили достоверное повышение конечного продукта ПОЛ метгемоглобина в плазме и эритроцитах у женщин с ПЭ по сравнению со здоровыми беременными женщинами. По мере нарастания тяжести ПЭ наблюдалось нарастание выхода гемоглобина [109].

К одной из возможных причин формирования ГРБ, а именно ПЭ, многие авторы относят генетические факторы [105, 108, 13].

Некоторые авторы считают, что внеклеточные формы ДНК являются важными факторами патологических процессов, связанных с ранним формированием ПЭ. Повышение количества внеклеточного плодового уровня ДНК может являться одним из диагностических маркеров [13, 14, 105].

Также установлено, что тяжелая ПЭ вне зависимости от сроков гестации сопровождается повышением уровня эндотелина-1, TNF α и С-реактивного протеина [79, 159, 163].

О.В. Головченко предположил, что одну из ролей в формировании ПЭ играют молекулярно-генетические факторы. Он предположил, что взаимосвязь локусов rs9340799 x rs3798577 гена ESR1 ассоциирована с развитием тяжелой ПЭ [28].

Считается, что роль генетического фактора может достигать 50 % в патогенезе ПЭ [24, 108].

В исследованиях зарубежных авторов (Jamie Szczepanski) была предположена связь нейрокогнитивных нарушений при беременности и ХПН, развившаяся на фоне ПЭ и HELLP-синдрома. Так, в кровотоке повышается количество циркулирующих медиаторов воспаления и ОС, которые приводят к нарушению ГЭБ, что в свою очередь приводит к нейровоспалению и нейрокогнитивным нарушениям [12, 120, 163].

Таким образом, ПЭ характеризуется генерализованным повреждением сосудистого эндотелия, что подтверждает множество исследований отечественных и зарубежных авторов [12, 16, 22]. В то же время недостаточное понимание патогенеза ГРБ, в частности ПЭ, существенно ограничивает разработку достоверных прогностических методов диагностики.

Также доказано, что функциональная активность клеток эндотелия сосудов головного мозга плотно связана с состоянием гемодинамики, показателями АД [20, 111]. Гипертензивные осложнения могут выступать в роли фактора риска для заболеваний ЦНС, а именно когнитивных нарушений, вплоть до деменции. Множество предложенных вариантов развития патогенеза ПЭ вызывают путаницу в диагностике. Исследователи до сих пор не могут прийти к единому мнению о возникновении ГРБ, в частности ПЭ.

В современной литературе имеются предположения о единых фенотипических, генетических признаках, обуславливающих развитие ПЭ и сердечно-сосудистых заболеваний [84]. Вследствие этого беременность, осложненную ПЭ, можно считать в дальнейшем индикатором кардиоваскулярного риска у женщин в более позднем возрасте.

Современные возможности и методы диагностики прогнозирования риска развития гипертензивных расстройств при беременности

Несмотря на имеющиеся научные данные о проблеме ГРБ, множество исследований в этом направлении, она далека от решения и требует поиска дополнительных более чувствительных методов диагностики с целью прогнозирования и оценки степени тяжести ПЭ и ее осложнений [7, 76].

Некоторые авторы отмечают, что недооценка факторов риска и своевременное лечение и профилактика являются одной из причин развития ПЭ [64]. Поэто-

му поиск новых биомаркеров-предикторов развития ПЭ является приоритетной задачей современной медицины.

В настоящее время актуальным остается «золотой стандарт» диагностики ПЭ, он включает в себя оценку уровня артериального давления (АД), количество уровня тромбоцитов в крови и содержания количества белка в моче [3, 36, 48, 181]. Но, к сожалению, эти показатели не могут достоверно спрогнозировать развитие ПЭ и ее осложнений. При регистрации этих показателей уже фиксируется факт наступивших осложнений потенциально опасных как для женщины, так и для плода.

Современный подход к ранней диагностике ПЭ, а также корректной оценке ее степени тяжести, должен создаваться на использовании уже существующих и разрабатываемых новых методик, отражающих патогенез, в том числе полиорганной/полисистемной недостаточности [24, 76, 77, 78].

В настоящее время известно более 70 вариантов предполагаемых маркеров ПЭ [88]. Ряд авторов предлагают новые методики диагностики ПЭ. Так, Е.Г. Сюдюкова с соавторами считают, что показатель эритропоэтин сыворотки при значении менее 10,75 ммоль/л (специфичность 86,2 %, чувствительность 71,4 %) оказался эффективным предиктором ранней ПЭ в первом триместре и, возможно, участвует в патогенезе развития ПЭ [49].

Также некоторые авторы отмечают участие провоспалительных показателей крови в патогенезе ПЭ с нарастанием маркеров системного воспаления [49, 69, 71]. Так, автор В.В. Скрыбина предлагает использовать ОАК для расчета лейкоцитарного индекса интоксикации с целью прогнозирования критических состояний у женщин в родах и послеродовом периоде [69].

Д.С. Шомуродова и соавторы предлагают диагностику ПЭ при помощи ЭЭГ, УЗИ БЦС, определения маркеров эндотелиальной дисфункции (фактор Виллебранда) и асимметричного диметиларгинина (ADMA). Отмечается усиление скорости сосудистого кровотока по мере прогрессирования степени тяжести ПЭ. Было выявлено, что при тяжелой ПЭ фактор Виллебранда составил 196 при норме 120; фактор гипоксии ADMA составил 211 при норме 115. При анализе ЭЭГ в группе с ПЭ отмечались снижение и заостренность фонового ритма, а у части пациентов – снижение порога судорожной активности [114].

Недавние исследования выявили взаимосвязь между ПЭ и низким уровнем ADAM-12 [34, 35, 111].

С целью диагностики ПЭ также используют молекулярно-генетические маркеры [28, 61], так как высока их значимость вовлечения в патологический процесс этого заболевания.

В различной научной литературе широко изучены различные маркеры ПЭ, также как плацентарный фактор роста (PIGF), сосудисто-эндотелиальный фактор роста (VEGF) и растворимая fms-связанная тирозинкиназа-1 (sFlt-1) и многие другие [8, 77, 78, 97, 117, 221]. Снижение количества PIGF в крови или соотношения sFlt-1/ PIGF в течении [6, 77, 88, 177, 216] беременности рассматривают как прогностический признак развития ПЭ.

Одним из перспективных методов в прогнозировании ПЭ, созданным под руководством Фонда фетальной медицины (FMA), явился метод оценки индивидуальных характеристик (масса тела, рост, расовая принадлежность, возраст) и анамнез пациентки (один из факторов риска ПЭ). Также оцениваются биофизические данные, такие как среднее АД, пульсационный индекс маточных артерий. В качестве биофизического маркера используется PAPP-A и PIGF [25, 32, 58, 80, 137, 177, 206].

Множество работ по исследованию цистатина С в плазме крови выявили, что при повышении концентрации увеличивается риск развития ПЭ [34, 111].

Анализ литературы показал, что в настоящее время данные о роли мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в патогенезе ГРБ и об их осложнениях не изучены.

Изменения нервной системы при физиологической беременности и беременности, осложненной гипертензивными осложнениями

При физиологически протекающей беременности происходят увеличение объема циркулирующей крови, массы тела беременной, массы плода, изменение гормонального фона, появление «третьего» круга кровообращения – маточно-плацентарного, что в свою очередь увеличивает нагрузку на всю сердечно-сосудистую систему (ССС) [53, 101, 113]. Известно, что во время беременности происходит увеличение объема ОЦК на 20–40 % [3, 31].

При беременности, протекающей физиологически, отмечается системная вазодилатация вследствие усиления воздействия симпатической нервной системы [31, 59].

Таким образом, при беременности происходит значимая перестройка в работе и регуляции ССС, ЦНС с целью обеспечения нормального роста и развития плода.

Неврологические проявления преэклампсии

Артериальная гипертензия может выступать фактором риска заболеваний нервной системы, таких как острое нарушение мозгового кровообращения, когнитивные нарушения, вплоть до развития сосудистой деменции [26, 60, 85].

Для ПЭ, помимо гипертензии, отеков, протеинурии, характерны неврологические симптомы, связанные с расстройством кровообращения, нарушением функции ЦНС, повышением внутричерепного давления и отеком мозга [59, 72, 111, 115]. В случае присоединения к гестационной гипертензии умеренной ПЭ с церебральной симптоматикой (головная боль, тошнота, зрительные нарушения), характерной для гипертензивной энцефалопатии, следует рассматривать это как переход в тяжелую степень и менять лечебную тактику ведения беременности, родов и послеродового периода [95, 137]. Неврологические расстройства при беременности часто связаны с поражением периферической и центральной нервной системы [128]. Большой практический интерес представляет изучение когнитивной функции во время беременности, в послеродовом периоде у женщин, перенесших гипертензивные расстройства и их осложнения. Выяснение состояния когнитивных функций у женщин в послеродовом периоде, перенесших тяжелые осложнения ПЭ, необходимо для проведения реабилитационных мер и проведения профилактики развития осложнений при последующих беременностях [42].

Мультифакторность патогенеза ГРБ, ПЭ и ее осложнений позволяет предполагать, что основную роль в развитии неврологических нарушений, в частности когнитивных, играют генерализованная АГ, изменение церебральной гемодинамики, ацидоз и дисметаболические нарушения. Было доказано, что функциональность эндотелиальных клеток сосудов головного мозга тесно связана с гемодинамическими показателями, а именно с АД [26, 59].

Уникальная структура, функциональность взаимоотношений эндотелия капилляров и нейрональной ткани в головном мозге сформировала понятие гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). ГЭБ состоит из базальной мембраны и эндотелиоцитов капилляров, к которым со стороны нейрональной ткани прилежат астроциты и перициты [16, 26]. По данным публикации, аксоны нейронов, содержащие вазоактивные пептиды и нейромедиаторы, могут граничить вплотную с эндотелиальными клетками [169]. Также известно, что эндотелиальная дисфункция, выраженность изменений образования отдельных эндотелиальных факторов обусловлены гетерогенностью эндотелия и зависят от структуры, биохимической организации и функции органов [26, 94]. Так, отличительная особенность строения эндотелия церебральных сосудов состоит в уплотнении межклеточных соединений, многочисленных и более мелких пиноцитозных пузырьков, мелких интрацеллюлярных пор, обеспечивающих важную возможность избирательного разнонаправленного обмена, свойственного ГЭБ. Выполнение данных функций происходит в результате тесного взаимодействия эндотелиальных клеток мозговых капилляров с перицитами и астроцитами. Сосуды мозга имеют свои особенности строения, так, толщина эндотелия артерии мягкой мозговой оболочки в 5 раз больше, чем в капиллярах. Эндотелиальная дисфункция при АГ характеризуется изменениями микроциркуляции и повышенной адгезивностью сосудистой стенки, приводя к генерализованной вазоконстрикции и гипоперфузии тканей [86, 97, 111].

При развитии ГРБ, а именно ПЭ, одним из цереброваскулярных заболеваний может являться синдром задней обратимой энцефалопатии (Posterior reversible encephalopathy syndrome – PRES), который характеризуется зрительными нарушениями, цефалгией, нарушением сознания, судорожными припадками, рвотой. На фоне высоких цифр АД развиваются вазогенный отек теменно-затылочной области и обратимое поражение субкортикального белого вещества [60, 99, 111, 133].

Также известно, что при патологически протекающей беременности происходят нарушения в системе гемостаза, которые могут вызывать тромбоз артериальных и венозных сосудов головного мозга, приводят к развитию цереброваскулярных заболеваний [50]. Так, при осложненной беременности, а именно ПЭ,

снижается количество тромбоцитов, изменяется их функциональная активность, структура, укорачивается активированное парциальное тромбопластиновое время, тромбиновое время, протромбированный индекс и повышается количество фибриногена [54, 100].

Таким образом патогенетическая роль гипертензивных осложнений при беременности в развитии цереброваскулярных нарушений, в том числе с когнитивными нарушениями, не вызывает сомнения.

Вследствие этого появилась задача нашего исследования – изучить предикторы ранней диагностики когнитивных нарушений у беременных женщин с гипертензивными расстройствами.

1.2. Современный взгляд на проблему когнитивных расстройств во время беременности и родов

Когнитивные функции – совокупность процессов, с помощью которых реализуется самопознание, познание окружающего мира и обобщение собранных данных. В когнитивные функции входят речь, чтение, письмо, гнозис (узнавание и распознавание), праксис (сложные целенаправленные движения), внимание, память и интеллект [5, 51, 68]. По степени тяжести когнитивных нарушений выделяют легкие, умеренные и тяжелые [5].

Легкие когнитивные нарушения проявляются отдельными когнитивными симптомами (повышенная забывчивость, трудности сосредоточения) и обычно возникают в состоянии утомления или эмоционального стресса. При нейропсихологическом тестировании изменения минимальные, нет нарушений социальной, бытовой деятельности пациента. Легкие когнитивные расстройства могут оставаться стабильными, но и могут прогрессировать в умеренную степень, а далее – в деменцию [68].

Умеренные когнитивные нарушения имеют не только субъективные проявления, но и объективный характер (достоверные изменения при нейропсихологическом тестировании). Они не вызывают нарушения социальной и бытовой адаптации, но вызывают затруднения при выполнении сложной интеллектуальной работы [68].

Тяжелые когнитивные нарушения (деменция) проявляются наиболее выраженными расстройствами при нейропсихологическом тестировании, приводят к полной или частичной утрате самостоятельности в социальной и/или бытовой сфере, вызывая зависимость и необходимость посторонней помощи [68].

Патологические нарушения нервной системы при беременности значительно отличаются от патологии нервной системы небеременных женщин. Беременность является физиологическим процессом, при котором происходит перестройка многих биологических функций в организме. Период гестации является сложным процессом для организма женщины, оказывающим огромное влияние на психоэмоциональное состояние [5, 122, 156, 199].

Исследование неврологических осложнений, развивающихся на фоне ГРБ, имеет большое значение, так как современная диагностика церебральной патологии предопределяет тактику ведения беременности и родов [42, 115, 139, 158, 193, 219].

Очевидно, что эндотелиальная дисфункция, возникающая при гипертензивных расстройствах, таких как ПЭ, вызывает гипоксические и ишемические повреждения в центральной нервной системе (ЦНС) [42, 112, 115, 133, 175, 182, 195]. Смысл физиологических приспособлений организма беременной женщины связан с регулирующим влиянием ЦНС с целью адаптации и благоприятного сохранения беременности.

Резкие колебания эмоционального состояния женщины от беременности к родам обусловлены гормональными изменениями [5, 57, 21, 81]. Этим определяются эмоциональная лабильность, снижение настроения, а в ряде случаев – послеродовая депрессия [81, 197, 204, 205, 215, 223]. Отдельную значимость приобретает неблагоприятный соматический, акушерский анамнез, негативный опыт предыдущих беременностей. Гормональная перестройка в организме женщины во время беременности и родов обладает сенсibiliзирующим действием на нервную систему в целом, что в свою очередь обостряет чувствительность психоэмоциональной сферы женщины [30, 81, 219]. Вследствие этого можно предположить, что гипертензивные расстройства являются триггером к возникновению когнитивных расстройств во время беременности, родов и послеродового периода.

В исследовании А.О. Волкова и соавторов было показано, что когнитивные нарушения во время беременности тесно связаны с высоким уровнем эстрадиола и прогестерона [21].

Ранее проведенные исследования показали, что при ПЭ имеет место нарушение церебральной гемодинамики, степень выраженности которой напрямую зависит от степени тяжести ПЭ и ее нарушений [65, 115]. Также показано, что ПЭ обусловлена патологией надсегментарного отдела вегетативной нервной системы, которая может проявиться такими нарушениями, как головные боли, перебои в работе сердца, головокружение, чувство нехватки воздуха, нарушение режима сна и бодрствования, повышенная утомляемость, эмоциональные нарушения в виде раздражительности, резкой смены настроения, беспокойства, страха [65, 133]. В последующем женщины, перенесшие ПЭ в анамнезе, находятся в зоне повышенного риска по развитию когнитивных нарушений [65, 112, 113, 149].

Исследование S. Basit и соавторов показало, что у женщин, перенесших ПЭ, имелся значимо высокий риск развития когнитивных нарушений [128]. В данном исследовании авторы предположили общие механизмы в развитии ПЭ и когнитивных нарушений [128].

В обзоре литературы авторы М.В. Королев и С.А. Пряников выявили, что материнская память при гипертензивных расстройствах после беременности ухудшается. Женщины, перенесшие гипертензивные осложнения при беременности, впоследствии демонстрировали более высокий уровень когнитивных нарушений [50].

В зарубежных исследованиях выявлено, что около 18 % беременных женщин испытывают депрессию, от 14 до 54 % – тревогу. Проблемы с психическим здоровьем матери во время беременности чаще связаны с преждевременными родами, ПЭ и другими патологическими состояниями [127, 191].

В исследовании I.R. Postma et al. женщины, перенесшие ПЭ, сообщают о наличии когнитивной дисфункции, но не проявляют явные когнитивные нарушения при психологических тестированиях [138].

По данным Л.В. Васюк, послеродовые депрессии разделяются на эндогенные, эндореактивные, эндосоматоэндокринные. Доказано, что формирование по-

слеродовых депрессий всех типов происходит под влиянием патопластических факторов. Также рассматривается роль гормональных нарушений в период родов как один из значимых факторов [17].

По данным И.А. Подойницына, послеродовая депрессия возникает в течение 4–6 недель послеродового периода. Классификация послеродовой депрессии подразделяется на легкое или умеренно выраженное состояние, а также послеродовой психоз. Послеродовая депрессия представляет собой серьезную патологию, нарушает не только здоровье женщины, но и имеет тяжелые последствия и негативное влияние на всю семью и особенно на новорожденного, отрицательно влияя на когнитивное, эмоциональное и социальное развитие ребенка [70].

Беременные женщины субъективно отмечают нарушение когнитивных функций, что требует ранней диагностики этих состояний с целью коррекции и профилактики депрессивных состояний [21, 195].

Поиск патогенетических механизмов когнитивных нарушений при беременности с различными гипертензивными расстройствами продиктовал нам включение в изучаемые показатели мозгового нейротрофического фактора.

1.3. Роль нейротрофических факторов в механизме развития гипертензивных расстройств при беременности

По данным различной литературы, в последние годы получено множество доказательств вовлечения нейротрофических факторов (НТФ) в процесс нейродегенеративных заболеваний [15, 43, 46, 66, 93, 101, 104, 125]. Имеются данные о возможной роли мозгового нейротрофического фактора в развитии эпилепсии, выявлено почти трехкратное увеличение его при этом состоянии [29].

Нейротрофические факторы и их роль в механизмах развития гипертензивных расстройств

Нейротрофины – крупные полипептиды, относятся к семейству ростовых нейротрофических факторов, которые в свою очередь участвуют в контроллинге различных функций нервной системы в норме и при патологии. Секретируе-

мые нейрональными структурами (нейронами, глией), они выполняют сигнальную миссию в большом спектре физиологических процессов [29, 33, 46, 66, 106]. Нейротрофины выполняют функциональную, а также структурную организацию как отдельных мозговых клеток, так и нейрональной сети в целом, являясь регуляторами нейрональной пластичности [19, 141, 188]. Нейротрофины являются важными регуляторами нейрогенеза в образовании из прогениторных (стволовых) нейрональных предшественников новых клеток [90, 129, 132, 144]. Также одна из важных функций нейротрофинов связана со способностью противостоять окислительному стрессу и апоптозу [29].

Известно, что к нейротрофинам относятся 8 семейств [33, 46]:

1. Нейротрофины (BDNF, NGF, NT-3, NT-4/5).
2. Инсулиноподобные ростовые факторы (IGF-I, IGF-II).
3. Нейрокины (CD-1, CNTF, CDF/LIF, CLC, NPN, OSM, IL-6, IL-11, IL-27 KL, SCF).
4. Эпидермальные факторы роста (TGF- α).
5. Трансформирующие не ростовые факторы- β (TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3).
6. Факторы роста фибробластов (α FGF, FGF-1).
7. Семейство тромбоцитарного ростового фактора (PDGF-A, -B, -C, -D, VEGF).
8. Семейство MANF/CDNF.

НТФ играют важную роль на всех этапах пренатального и постнатального нейрогенеза [15, 46, 123, 124, 174, 218]. Также НТФ участвуют в воздействии на механизмы нейропластичности, регулируя новые синапсы, стимулируя выживаемость, миграцию, пролиферацию, регенерацию нейронов, а также арборизацию (ветвление дендритов) и спраутинг (рост аксонов) в направлении клеток-мишеней, обеспечивая пластичность синапсов, активность ионных каналов и нейромедиаторных рецепторов [62, 106, 151]. Повышенный уровень НТФ играет компенсаторную трофическую роль в выживании нейронов в условиях развития нейродегенеративных заболеваний [46, 86, 181]. Нейротрофины синтезируются в эндоплазматическом ретикулуме в виде белков-предшественников, пронейтрофинов (proBDNF), которые образуются в прочные связанные дисульфидными мос-

тиками гомодимеры. Про-домены нейротрофинов нужны для приобретения ими нужной конформации и эффективного внутриклеточного белкового транспорта, что осуществляется с помощью трансмембранного рецептора-сортилина, расположенного на мембране аппарата Гольджи. Сортилин, взаимодействуя с про-доменом НТФ, осуществляет их корректную сортировку в транспортную везикулу. Транспорт мРНК нейротрофинов зависит от сплайсингового варианта: мРНК с длинной 3'-нетранслируемой областью транспортируются в дендриты, а мРНК с короткой 3'-нетранслируемой областью транслируются в теле нейрона, где происходит трансляция (рисунок 1.1) [91].

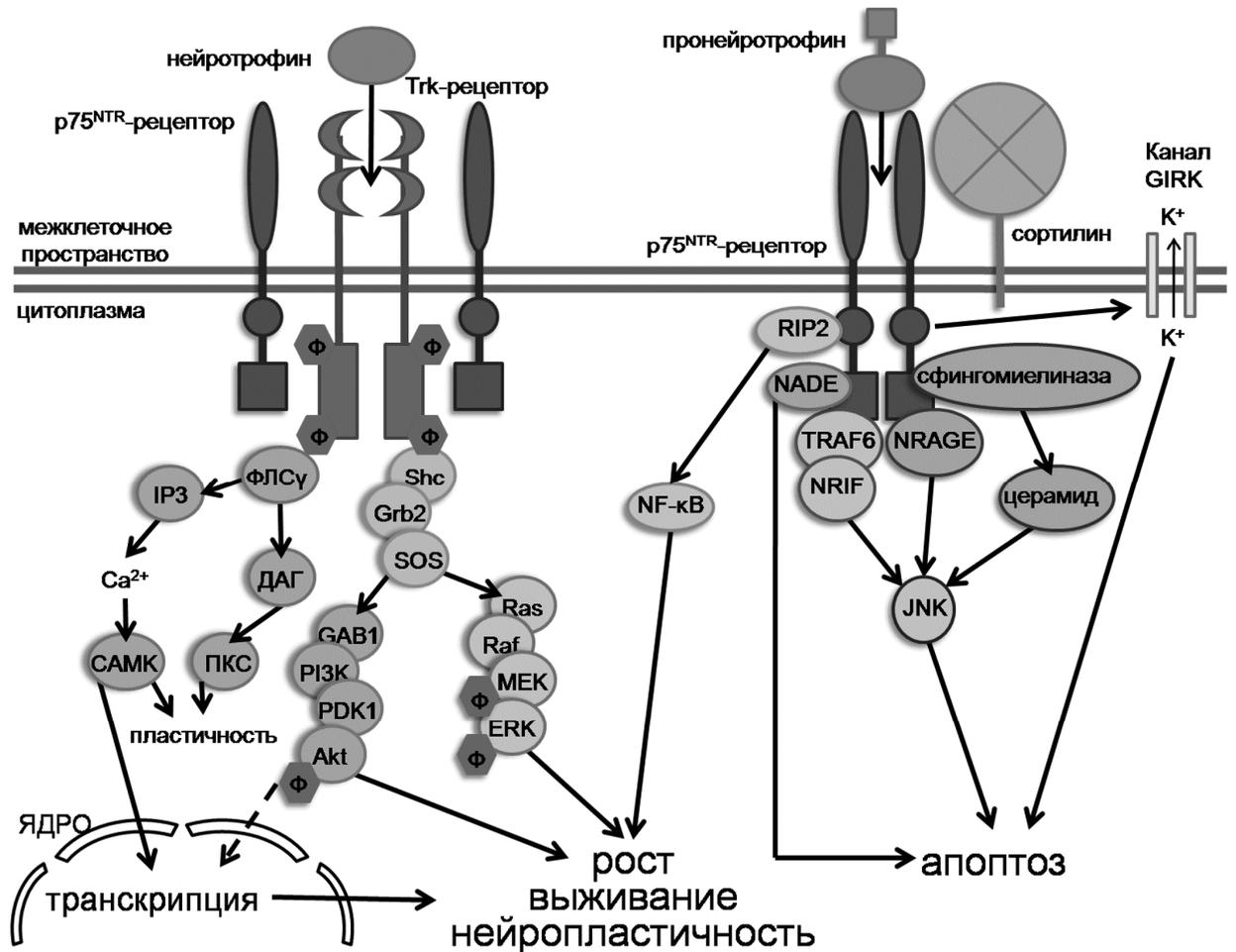


Рисунок 1.1 – Сигнальные каскады, запускаемые взаимодействием НТФ и их рецепторов: Akt – протеинкиназа В; GIRK – связанный с G-белком внутренне ректифицирующий калиевый канал; Grb2 – белок, связанный с рецептором ростовых факторов 2; IP3 – инозитол-1,4,5-трифосфат; NADE – ассоциированный с p75^{NTR} белок, запускающий клеточную гибель; NF-κB – ядерный фактор κB и др. [46, 91]

Одним из наиболее изученных и охарактеризованных представителей семейства нейротрофинов, которому в последнее время уделяется пристальное внимание, является мозговой нейротрофический фактор (Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF). Его считают одним из важных медиаторов выживания и восстановления нейронов, а снижение количества BDNF является одним из механизмов, лежащих в основе развития различных нейродегенеративных заболеваний. BDNF относится к классу цитокинов, семейству факторов роста и подсемейству нейротрофинов, он представляет собой гомодимер с молекулярной массой 27 кДа (рисунок 1.2). Каждый мономер в свою очередь состоит из 119 аминокислот и проявляет свою активность при димеризации [15].

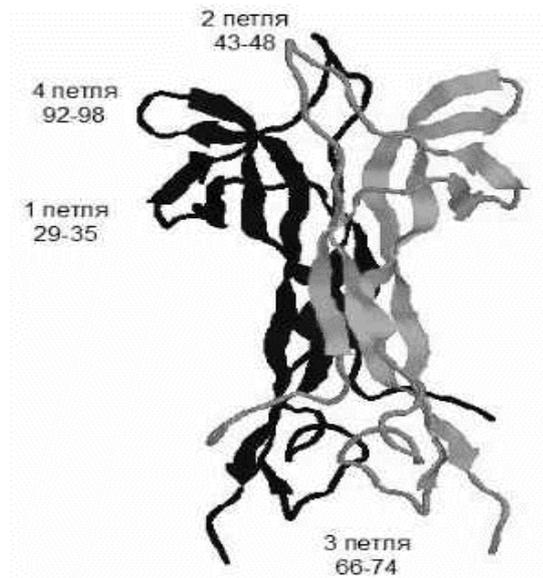


Рисунок 1.2 – Пространственная структура нейротрофического фактора мозга BDNF [46]

BDNF отличается функциональной, а также структурной сложностью, которая связана с: 1) экспрессией одновременно нескольких транскрипов, которые подвержены альтернативному сплайсингу; 2) наличием промоторов в кодирующей части гена; 3) наличием ряда различных изоформ предшественника, но при этом одной формы зрелой молекулы предшественника; 4) существованием 2 рецепторов (TrkB и p75), в результате активации которых вызываются противоположные эффекты. Совокупность этих факторов определяет всю сложность избы-

рательного молекулярного механизма, обозначающую регуляцию синтеза и функциональную активность BDNF [96]. Нейропротекторное действие BDNF опосредовано индукцией тропомиозиновой киназы А, В и С типов (TrkA, TrkB, TrkC). Для проявления соответствующей биологической активности BDNF связывается с TrkB-рецептором. В результате взаимодействия с BDNF Trk-рецептор димеризуется, аутофосфорилируется, запускаются сигнальные каскады, направленные на деление, дифференцировку, выживание нервных клеток и рост их отростков, и после подвергается эндоцитозу (см. рисунок 1.1).

Несмотря на то, что BDNF в основном присутствует в большей степени в нервной системе, он был также обнаружен в эндотелиальных клетках, печени, мышцах, жировой ткани, плаценте и активированных иммунных клетках [66, 67, 129, 132, 135]. Кроме того, BDNF присутствует как в сыворотке крови, так и в плазме [146]. Большое количество BDNF присутствует в тромбоцитах, которые выполняют функцию хранения нейротрофина при помощи эндоцитоза [91, 130]. Регуляция BDNF в периферической крови в настоящее время остается плохо изученной.

В настоящее время имеются данные о том, что увеличение количества поступления BDNF в дегенеративные нейроны может быть одним из мощных способов в восстановлении нейрональной функции в нейродегенеративных условиях [9, 46, 66, 136, 154, 178, 201].

Во многих исследованиях была выявлена важная роль BDNF в восстановлении функций мозга при различных патологических состояниях [9, 33, 46, 66, 89, 107, 106, 203, 211].

Г.С. Голосная и соавторы исследовали изменения сывороточной концентрации нейротрофических факторов (BDNF, CNTF, VEGF) у новорожденных с гипоксически-ишемическими поражениями ЦНС и выявили, что в случае развития внутримозговых желудочковых кровоизлияний концентрация нейротрофического фактора увеличивалась в 4 раза по сравнению с контрольными значениями. Это связано с тем, что при геморрагическом инсульте отмечается резкий выброс BDNF в кровоток, а также при разрушении, дегрануляции тромбоцитов при свертывании крови [33].

По данным Ю.В. Каракуловой и соавторов, пониженный уровень нейротрофинов (BDNF) в сыворотке крови пациентов коррелировал со снижением когнитивных функций, вероятно, в результате снижения мозговой активности в условиях обедненного кровотока мозга [43, 107].

В исследовании Н.П. Белоусова и соавторов была выявлена положительная корреляция когнитивных нарушений у молодых людей с количеством нейротрофического фактора, что могло объяснить более высокие регенеративные способности молодого организма и служить объяснением патофизиологических аспектов когнитивных расстройств. При обследовании пациентов более старшего возраста прослеживалась обратная корреляция количественного показателя нейротрофического фактора с когнитивными нарушениями, что объясняло истощение компенсаторных функций организма [18].

Исследование С.В. Цепилова и соавторов показало, что BDNF обладает антиатеросклеротической направленностью, а CNTF может выступать в качестве предиктора повреждения мозговой ткани при хронической цереброваскулярной патологии [106].

Приведенные факты дают основание полагать, что BDNF может служить перспективным маркером поражения нервной системы, а также иметь существенное прогностическое значение в клинике [45, 46, 66, 107, 106, 126, 168, 210].

В многочисленных исследованиях было продемонстрировано, что количественное содержание BDNF в сыворотке крови снижено при различных нейродегенеративных заболеваниях, таких как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера [33, 46, 106, 107]. Вместе с тем повышенное содержание BDNF в головном мозге способствует восстановлению нарушенных функций [73, 107, 106, 134, 151, 152, 202].

В крупном исследовании зарубежного автора Т.М. Stanne et al. было выявлено, что у пациентов с ишемическим инсультом снижено количество BDNF по сравнению с группой контроля. Также было выявлено, что пациенты с наиболее выраженным сниженным количеством BDNF имели повышенный риск неблагоприятного исхода заболевания [212].

Подобные факты указывают на прогностическую важность BDNF как маркера повреждения и нарушения функций ЦНС.

*Роль нейротрофического фактора
в механизме развития гипертензивных нарушений*

По данным научной литературы, клинические проявления ПЭ начинают развиваться только после 20 недель гестации, совпадая со стадией интенсивного роста и морфологических изменений высших структур головного мозга плода, что в свою очередь сопровождается интенсивным синтезом нейроспецифических белков (НСБ) [115].

По данным Е.М. Андреевой, в лабораторном исследовании на крысах с сердечной недостаточностью выявлено достоверное повышение уровня BDNF в сыворотке крови по сравнению с группой контроля. Также BDNF коррелировал с различными факторами риска, такими как ИМТ, уровнем ДАД, холестерином (ХС), липопротеинами низкой плотности и ТГЦ [101].

В исследовании А. Prigent-Tessier et al. было доказано, что BDNF экспрессируется в большом количестве в эндотелии периферических сосудов, где он может действовать как локальный модулятор вазореактивности, и что эндотелиальная экспрессия BDNF отражает функцию эндотелия [189].

По данным А. Monnier et al. было выявлено, что эндотелиальная экспрессия BDNF у крыс при наличии гипертензии была нарушена [155].

Использование НСБ в качестве маркера гипертензивных осложнений при беременности является одним из перспективных направлений. Изучение динамики уровня НСБ в сыворотке крови у пациентов с гипертензивными расстройствами позволяет проводить не только раннюю диагностику осложнений, но и контролировать эффективность проводимой терапии.

Неизученным остается вопрос о роли мозгового нейротрофического фактора в развитии ГРБ, что явилось целью нашего исследования.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика объектов исследования

Работа выполнена на базе родильного дома ГБУЗ ПК ГКБ имени М.А. Тверье г. Перми в период с 2018 по 2022 г.

2.1.1. Характеристика беременных женщин с гипертензивными расстройствами

Основную группу составили 80 беременных женщин с различными гипертензивными расстройствами в виде хронической артериальной гипертензии, гестационной артериальной гипертензии, преэклампсии в сроке гестации от 22 до 42 недель (рисунок 2.1).

Отбор беременных в основную группу для участия в исследовании формировался на основании критериев включения и исключения.

Критерии включения:

1. Срок гестации от 22 до 42 недель.
2. Возраст женщин старше 18 лет.
3. Верифицированный диагноз гипертензивных расстройств (ХАГ, ГАГ, ПЭ, HELLP-синдром).
4. Информированное письменное согласие на исследование и обработку данных.

Критерии исключения:

1. Наличие онкологических заболеваний.
2. Наличие сахарного диабета.
3. Наличие эпилепсии.
4. Врожденные пороки развития и органические заболевания ЦНС.
5. Психические и психосоматические заболевания.
6. Острые инфекционные заболевания.
7. Наркомания.
8. Отказ от участия в исследовании.

Беременные с гипертензивными расстройствами ($n = 80$) были разделены на 5 подгрупп:

1. Беременные с хронической артериальной гипертензией (ХАГ, $n = 12$) – беременные с существовавшей ранее гипертензией (код по МКБ-10 O10.0). Критерии включения: АГ с уровнем систолического АД 140 мм рт. ст. и выше, диастолического – 90 мм рт. ст. и выше, диагностированная до наступления беременности или до 20-й недели беременности.

2. Беременные с гестационной артериальной гипертензией (ГАГ, $n = 13$) (код по МКБ-10 O13.0). Критерии включения АГ, возникшей после 20 недель гестации, *de novo*, с повышением АД $\geq 140/90$ мм рт. ст., без значимой протеинурии.

3. Беременные с умеренной преэклампсией (ПЭУ, $n = 12$) (код по МКБ-10 O14.0). Критерии включения: систолическое АД 140 мм рт. ст. и выше, но не более 160 мм рт. ст. и/или диастолическое АД 90 мм рт. ст. и выше, но не более 110 мм рт. ст., уровень протеинурии 0,3 г/л и более в суточной моче, но не выше 5 г/л.

4. Беременные с тяжёлой преэклампсией (ПЭТ, $n = 43$) (код по МКБ-10 O14.1). Критерии включения: систолическое АД 160 мм рт. ст. и выше и /или диастолическое АД 110 мм рт. ст. и выше, уровень протеинурии 5 г/л и более в суточной моче или более 3 г/л в двух порциях мочи, взятой с интервалом в 6 часов, признаки полиорганной недостаточности, церебральной симптоматики.

5. Беременные с осложненным течением преэклампсии по типу HELLP-синдрома (H (hemolysis) – внутрисосудистый гемолиз • EL (elevated liver enzymes) – повышение печеночных ферментов • LP (low platelet count) – снижение уровня тромбоцитов) ($n = 10$) (код по МКБ-10 O14.2).

Для анализа прогностических критериев ПЭ сформирована подгруппа из 55 беременных. Независимо от степени тяжести преэклампсии пациентки разделены на 2 подгруппы. В 1-ю подгруппу вошли 26 беременных с ранней преэклампсией (до 34 недель гестации), во 2-ю подгруппу – 29 беременных с поздней преэклампсией (после 34 недель беременности).

Все женщины, включенные в исследование, находились в активном репродуктивном возрасте, при этом большинству было 27–30 лет. Возраст пациенток с гипертензивными расстройствами варьировался от 18 до 37 лет, медиана составила 29,0 (27,0–30,0) лет. Оценивая пациенток всех групп по возрасту, установили,

что значимых различий между обследованными беременными не было ($p = 0,250$, критерий Краскела – Уоллиса).

Женщин с высшим образованием было 43 (53,8 %), со средним образованием – 18 (22,5 %), студентов – 3 (3,8 %), неработающих – 16 (20,0 %).

Число беременностей в анамнезе составляло от 1 до 7 в группе беременных с гипертензивными расстройствами, в группе здоровых беременных – от 1 до 8. Среднее количество беременностей 2,0 (1,0–2,0). Долю первородящих в группе гипертензивных нарушений составили 53 женщины (66,3 %). Самопроизвольный выкидыш в анамнезе был у 16 (20 %). Среди пациенток с ХАГ первородящие составили 5 (54,5 %) человек, в группе с ГАГ – 10 (73,3 %), в группе с ПЭУ – 7 (57,1 %), в группе с ПЭТ – 36 (67,9 %), в группе здоровых беременных – 16 (51,6 %).

При сравнительной характеристике социального статуса обследуемых в подгруппах, а именно образования (таблица 2.1), достоверного различия не получено.

Таблица 2.1 – Характеристика социального статуса в исследуемых группах

Образование	Группы беременных женщин (число наблюдений, %)				
	ХАГ, $n = 12$	ГАГ, $n = 13$	ПЭУ, $n = 12$	ПЭТ, $n = 43$	Группа сравнения, $n = 31$
Высшее	(9) 71,4 ± 22,9	(5) 40,0 ± 24,0	(7) 57,1 ± 25,0	(22) 51,2 ± 14,9	(16) 51,6 ± 17,6
Среднее	(1) 14,3 ± 14,3	(3) 26,7 ± 21,7	(1) 14,3 ± 14,3	(13) 30,2 ± 13,7	(2) 6,5 ± 6,5

Примечание: ХАГ – беременные с хронической АГ; ГАГ – беременные с гестационной АГ; ПЭУ – беременные с умеренной ПЭ; ПЭТ – беременные с тяжелой ПЭ.

Другие клиничко-анамнестические характеристики обследуемых групп будут представлены в сравнительном плане в третьей главе диссертации.

В ходе исследования кроме основной группы 80 беременных женщин с гипертензивными осложнениями были сформированы группа сравнения (31 беременная с неосложненной беременностью без признаков гипертензивных расстройств) и группа контроля (31 относительно здоровая небеременная женщина без признаков гипертензивных расстройств).

Всем беременным пациенткам проведено полное клиничко-лабораторное обследование согласно приказу № 572н Минздрава России.

2.1.2. Характеристика относительно здоровых беременных женщин группы сравнения

Группа сравнения – 31 относительно здоровая беременная женщина в сроке гестации от 34 до 41 недели, не имеющая в анамнезе данных о наличии гипертензивных расстройств, сопоставимая с основной группой по возрасту. Возраст здоровых беременных составил от 18 до 40 лет, медиана – 28,00 (26,00–29,00) лет.

У всех здоровых беременных женщин изучен общесоматический, клинико-неврологический, нейропсихологический статус. Критериями включения в группу сравнения явились отсутствие данных, указывающих на наличие гипертензивных расстройств в анамнезе и на момент осмотра, отсутствие соматической патологии, возраст старше 18 лет, отсутствие клинических признаков неврологических и психических заболеваний. Каждая из обследуемых женщин в группе сравнения также подписывала информированное письменное согласие о добровольном участии в исследовании в соответствии с этическими стандартами пересмотренного варианта Хельсинской декларации 2002 г. по проведению биомедицинских исследований на людях. У всех обследуемых проводился сбор анамнестических данных, учитывались данные наследственного анамнеза, анализировались когнитивные и психометрические сведения. Рандомно у 11 пациентов в группе сравнения проводился забор крови для осуществления ИФА на определение количественного содержания мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в сыворотке крови.

Средний балл по шкале Бека составил 5,00 (5,00–6,00), что является показателем отсутствия депрессивных проявлений. Тест Спилберга – Ханина показал умеренную степень реактивной 37,00 (36,00–40,00) и личностной 36,00 (36,00–37,00) баллов тревожности. Средний балл по шкале депрессии (CES-D) составил 12,00 (10,00–13,00), что свидетельствует об отсутствии депрессии. При исследовании показателей по Краткой шкале оценки психического статуса – Mini mental state examination – когнитивных нарушений не выявлено, средний балл – 29,00 (29,00–30,00). Средний балл показателя опросника самооценки памяти составил 15,00 (12,00–18,00), что свидетельствует об отсутствии когнитивных нарушений.

Содержание мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в сыворотке периферической крови составило 4,20 (3,40–5,80) нг/мл, что не превышает референсные значения нормы (1–5 нг/мл).

2.1.3. Характеристика относительно здоровых небеременных женщин группы контроля

Контрольная группа – 31 относительно здоровая небеременная женщина, не имеющая в анамнезе данных о наличии гипертензивных расстройств; группа сопоставима с основной по возрасту. Средний возраст обследуемых – 28,0 (29,0–30,0) лет, разброс возраста в группе небеременных женщин составил от 22 до 34 лет.

У всех здоровых лиц изучен общесоматический, клиничко-неврологический, нейропсихологический статус. Критерии включения в группу контроля – отсутствие данных, указывающих на наличие гипертензивных расстройств в анамнезе, отсутствие соматической патологии, возраст старше 18 лет, отсутствие клинических признаков неврологических и психических заболеваний. Каждая из обследуемых женщин в группе контроля также подписывала информированное согласие о добровольном участии в исследовании в соответствии с этическими стандартами пересмотренного варианта Хельсинской декларации 2002 г. по проведению биомедицинских исследований на людях. У всех здоровых обследуемых проводился сбор анамнестических данных, учитывались данные наследственного анамнеза, анализировались когнитивные и психометрические сведения. У 11 пациенток, отобранных методом случайной выборки, проводился забор крови для осуществления ИФА на определение количественного содержания мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в сыворотке крови.

Средний балл по шкале Бека составил 6,0 (4,0–6,0), что является показателем отсутствия депрессивных проявлений. Тест Спилбергера – Ханина показал умеренную степень реактивной 32,0 (30,0–34,0) и личностной 36,0 (36,0–38,0) баллов тревожности. Средний балл по шкале депрессии (CES-D) – 6,0 (6,0–8,0), что свидетельствует об отсутствии депрессии. При исследовании показателей по Краткой шкале оценки психического статуса – Mini mental state examination – ког-

нитивных нарушений не выявлено, средний балл – 29,0 (29,0–30,0). Средний балл показателя опросника самооценки памяти составил 8,0 (6,0–8,0), что свидетельствует об отсутствии когнитивных нарушений.

Содержание мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в сыворотке периферической крови составило 6,2 (4,6–8,9) нг/мл, что незначительно выше нормы (1–5 нг/мл).

2.1.4. Дизайн исследования

В период с 2018 по 2022 г. проведено комплексное обследование женщин и анализ 111 индивидуальных карт беременных (форма № 111/у) и историй родов (форма № 096/у).

Диагноз гипертензивных расстройств ставился согласно критериям, изложенным в клинических рекомендациях Минздрава России и Российского общества акушеров-гинекологов «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» [3].

Дизайн исследования: открытое, проспективное, одномоментное, прямое клиническое исследование.

2.2. Методы и объекты исследования

Проводилось изучение общесоматического, клинико-неврологического статуса, особенностей акушерско-гинекологического анамнеза и течения беременности у беременных женщин с гипертензивными расстройствами и без таковых. Основная задача исследования – оценка когнитивного и эмоционального статусов пациенток и лабораторное определение количественного содержания мозгового нейротрофического фактора в сыворотке крови беременных и небеременных пациенток (рисунок 2.1).

Беременным женщинам проводилось обширное клиническое обследование, которое включало в себя: сбор анамнестических данных, физикальное, неврологическое обследование, наружное и внутреннее акушерское обследование, лабораторное обследование (общий анализ крови, общий анализ мочи и биохимическое исследование крови, коагулограмма); инструментальное исследование (су-

точный мониторинг АД, эхокардиография, электрокардиография) по показаниям. Помимо клинико-лабораторных исследований, пациенты были проконсультированы терапевтом, окулистом, по показаниям осмотрены кардиологом, неврологом.

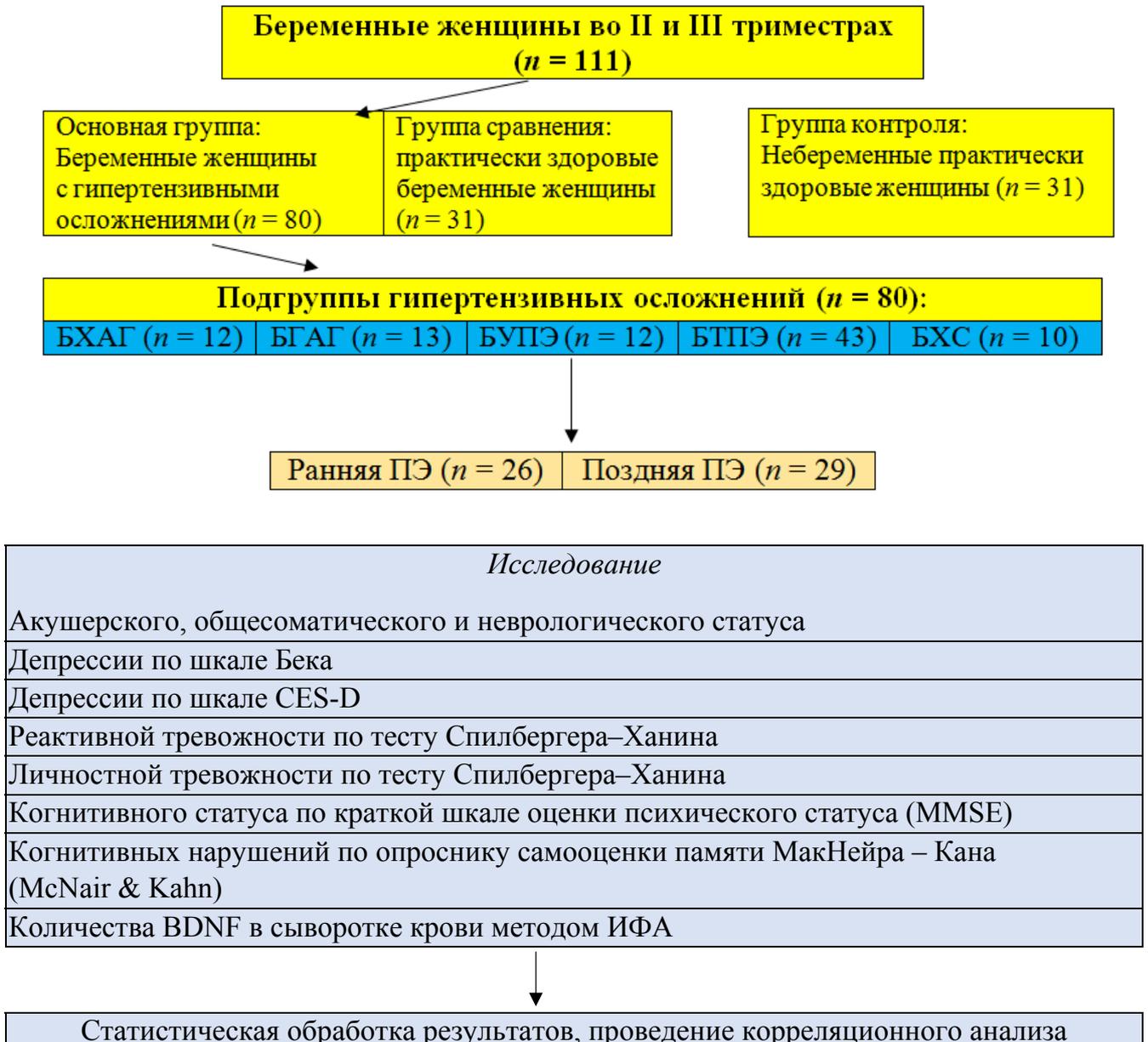


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

На каждую пациентку при поступлении в стационар однократно и до медикаментозного лечения заполнялась специально разработанная «Карта обследования», в которую заносились результаты наблюдений и исследований из индивидуальной карты беременной и родильницы (ф. № 111/у), истории родов (ф. № 096/у).

2.2.1. Этические аспекты и согласие пациенток

Исследование проводилось в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». Модель информированного согласия и пошаговый протокол исследования после экспертной оценки были одобрены локальным этическим комитетом Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера.

Всем участникам в доступной форме объяснена цель исследования и до начала исследования получено информированное документально оформленное согласие каждого пациента. При отказе пациентов обследование не проводилось.

2.2.2. Оценка артериального давления

Для оценки уровня артериального давления обследуемых проводили анализ анамнеза беременных, оценку амбулаторных карт и другой медицинской документации, измерение офисного АД, регистрировались показатели СМАД. Для измерения офисного АД в стационарных условиях использовался метод поочередного измерения обеих рук с использованием механического тонометра фирмы «Little Doctor LD-Cuff N2AR» с размером манжеты 25–36 см. Уровень офисного АД, а также пульсового и среднего гемодинамического АД контролировался при поступлении беременных в стационар. Согласно рекомендациям Российского кардиологического общества, перед измерением АД пациент как минимум в течение 5 минут находился в состоянии покоя [2, 31]. Прием пищи и физические нагрузки исключались по меньшей мере за 30 минут до измерения АД. Нагнетание воздуха в систему проводилось до уровня, на 30 мм рт. ст. превышающего уровень исчезновения пульсации на лучевой артерии. Скорость дефляции манжеты составляла 2–3 мм рт. ст. в секунду (или на удар пульса – в случае выраженной брадикардии). Регистрация АД всегда проводилась на обеих руках. В случае значимого расхождения показателей (САД/ДАД более 10/5 мм рт. ст.) использовалось более высокое значение АД. Измерение проводили не менее 2 раз с промежутком 1–2 минуты. Регистрировали средние арифметические значения всех измерений.

Диагноз АГ считался правомерным при офисном САД > 140 мм рт. ст. и/или ДАД > 90 мм рт. ст. в результате повторных измерений, произведенных в различное время в спокойной для пациентки обстановке без приема антигипертензивных препаратов. Повышение АД подтверждалось как минимум двумя измерениями и в течение не менее четырех часов.

2.2.3. Нейропсихологическое исследование

Основа объективизации когнитивных нарушений – нейропсихологическое исследование, помогающее определить наличие, характер и степень нарушения когнитивных функций. Нами использованы различные нейропсихологические тесты для выявления когнитивных нарушений у беременных женщин с гипертензивными расстройствами.

Диагностика когнитивных нарушений основывается на нейропсихологическом исследовании, позволяющем объективно оценивать когнитивные функции.

Нейропсихологическое исследование женщин в группах наблюдения проводилось при помощи следующих тестов: краткая шкала оценки психического статуса (MMSE-Mini mental state examination), опросник самодиагностики когнитивного расстройства МакНейра – Кана, шкала депрессии центра эпидемиологических исследований (CES-D), шкала депрессии Бека (BDI), тест Спилбергера – Ханина для оценки реактивной и личностной тревожности.

Кратка шкала оценки психического статуса – Mini mental state examination

В клинической практике широко используется упрощенное исследование психического статуса, которое включает 11 вопросов и требует около 5–10 минут для его проведения (Краткая шкала оценки психического статуса – Mini mental state examination). Данная методика позволяет оценить когнитивные функции в целом, поэтому относится к интегральным когнитивным тестам. Оценка результатов: результат теста получается суммированием баллов по каждому пункту. Максимальный показатель в этом тесте 30 баллов, что соответствует наиболее высо-

ким когнитивным способностям. Чем меньше результаты теста, тем более выражены когнитивные нарушения.

Общая сумма баллов:

28–30 – нет нарушений когнитивных функций;

24–27 – предметные когнитивные нарушения;

20–23 – деменция легкой степени;

11–19 – деменция средней степени;

0–10 – деменция тяжелой степени (приложение 1).

Опросник самооценки памяти МакНейра – Кана (McNair & Kahn)

Указанный опросник представляет собой анкету для пациентов, позволяющей произвести количественную самооценку когнитивных функций. Опросник, состоит из 24 вопросов для самодиагностики памяти (приложение 2). Наличие когнитивных нарушений следует предполагать при сумме баллов свыше 42.

Шкала депрессии центра эпидемиологических исследований (CES-D)

С целью выявления депрессивных состояний применялась шкала депрессии центра эпидемиологических исследований (CES-D) – двадцатипунктовая шкала, разработанная Рэдлоф (1977) с целью использования ее в опросах и исследованиях. Шкала используется для быстрого диагностического тестирования пациентов.

Шкала включает 20 пунктов, каждый из которых определяет субъективную частоту симптомов депрессии и проранжирован от 0 (симптом обнаруживается очень редко или вообще никогда) до 3 (симптом присутствует постоянно). Если пациент набирает 19 баллов и более, то с высокой достоверностью можно судить о наличии у него депрессивного состояния:

0–17 – отсутствие депрессии;

18–26 баллов – депрессия легкой степени;

27–30 баллов – депрессия умеренная;

31 и более баллов – тяжелая депрессия (приложение 3).

Шкала депрессии Бека (Beck Depression Inventory)

С целью выявления депрессивных состояний применялась шкала депрессии Бека (Beck Depression Inventory), предложенная А.Т. Беком в 1961 году. В клинической практике шкала Бека продемонстрировала высокую эффективность при использовании в скрининговых и предварительных обследованиях. Опросник включает в себя 21 категорию симптомов и субъективных жалоб. Каждая категория состоит из 4–5 утверждений, соответствующих специфическим проявлениям, симптомам депрессии. Эти утверждения ранжированы по мере увеличения удельного вклада каждого симптома в общую степень тяжести депрессии. В соответствии со степенью выраженности симптома депрессии каждому пункту присвоены значения от 0 (симптом отсутствует или минимально выражен) до 3 (симптом выражен максимально). Некоторые категории состоят из альтернативных утверждений, обладающих эквивалентным удельным весом. Опросник заполняется пациентом самостоятельно. Показатель по каждой категории рассчитывается следующим образом: каждый пункт шкалы оценивается от 0 до 3 в соответствии с нарастанием тяжести симптомов. Суммарный балл составляет от 0 до 62.

При интерпретации данных учитывается суммарный балл по всем категориям:

0–9 – отсутствие депрессии;

10–18 – легкая депрессия;

19–29 – умеренная депрессия;

30–63 – выраженная депрессия (приложение 5).

Тест Спилберга – Ханина для определения реактивной и личностной тревожности

Определение тревожности проводили по шкале реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилбергера, Ю.Л. Ханина (1976). Бланк шкал самооценки Спилберга – Ханина содержит 40 вопросов-рассуждений, 20 из которых предназначены для оценки уровня реактивной (РТ) и 20 – для оценки личностной тревожности (ЛТ). Показатели РТ и ЛТ подсчитываются по формулам:

$$PT = \Sigma 1 - \Sigma 2 + 35,$$

где $\Sigma 1$ – сумма зачеркнутых цифр на бланке по пунктам шкалы 3, 4, 6, 7, 9, 12, 13, 14, 17, 18; $\Sigma 2$ – сумма остальных зачеркнутых цифр по пунктам 1, 2, 5, 8, 10, 11, 15, 16, 19, 20.

$$ЛТ = \Sigma 1 - \Sigma 2 + 35,$$

где $\Sigma 1$ – сумма зачеркнутых цифр на бланке по пунктам шкалы 22, 23, 24, 25, 28, 29, 31, 32, 34, 35, 37, 38, 40; $\Sigma 2$ – сумма остальных зачеркнутых цифр по пунктам 21, 26, 27, 30, 33, 36, 39.

Показатели теста интерпретированы следующим образом: низкий уровень тревожности – до 30 баллов, умеренный – от 31 до 45 баллов, высокий уровень тревожности – свыше 46 баллов (приложение 4).

2.2.4. Лабораторная диагностика

При поступлении в стационар всем беременным женщинам по приказу 572Н (с 2022 г. приказ № 1130) проводились исследование группы крови и резус-фактора с фенотипом, общий анализ крови, общий анализ мочи, по показаниям – биохимический анализ крови, коагулограмма.

Количественное определение содержания нейротрофического фактора мозга (BDNF) в сыворотке крови

Концентрацию человеческого мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в сыворотке крови пациентов определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора SEA011Hu ELISA Kit for Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) фирмы Cloud – Clone Corp. (USA) согласно методике производителя.

Метод определения BDNF основан на твердофазном «сэндвич» – типе иммуноферментного анализа.

Для определения нейротрофических факторов в сыворотке использовали периферическую кровь, взятую натошак из локтевой вены в стерильных условиях, в количестве 7 мл. В пробирке для отделения сыворотки (для сепаратора) остав-

ляли образцы на 2 часа свернуться при комнатной температуре, затем образцы центрифугировали при ускорении 1000 g в течение 20 минут, а затем сыворотку аликвотировали и замораживали при температуре от -20° до -40° C и хранили от 6 до 12 месяцев в биомедицинском морозильнике SANYO. Сыворотки повторным циклам заморозки/разморозки не подвергались.

Непосредственно перед выполнением анализов сыворотки и тест-системы размораживались при комнатной температуре ($18-25^{\circ}$ C). Производилась подготовка реагентов по следующей схеме (согласно рекомендации фирмы-производителя):

Стандарт. Восстановили стандарт с 1 мл растворителя для стандарта, выдержали 10 минут при комнатной температуре и аккуратно взболтали. Концентрация стандарта составляет 10 нг/мл. Затем приготовили 7 пробирок, содержащих 0,5 мл растворителя для стандарта, и провели дальнейшее разведение в соответствии со схемой на рисунке 2.2, тщательно перемешав каждую пробирку перед следующим разведением.

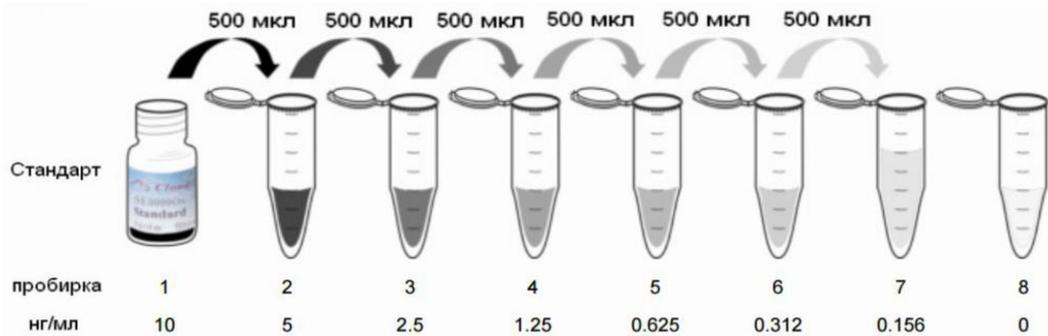


Рисунок 2.2 – Схема разведения

В результате было получено 7 точек разведения 10; 5; 2,5; 1,25; 0,625; 0,312; 0,156 (рисунок 2.3).

Полученные результаты укладывались в диапазон значений концентрации BDNF, приведённой в инструкции к тест-системе для сыворотки крови, где диапазон определения от 0,156 до 10 нг/мл.

Данный раздел работы выполнялся на базе лаборатории «МедЛабЭкспресс» под контролем заведующей клинико-диагностической лаборатории, канд. мед.

наук, доцента кафедры факультетской терапии № 2, профессиональной патологии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО ПГМУ им. Е.А. Вагнера, врача клинической лабораторной диагностики Ненашевой Ольги Юрьевны. Мы выражаем искреннюю благодарность Ольге Юрьевне за возможность выполнения исследования и помощь в его проведении.

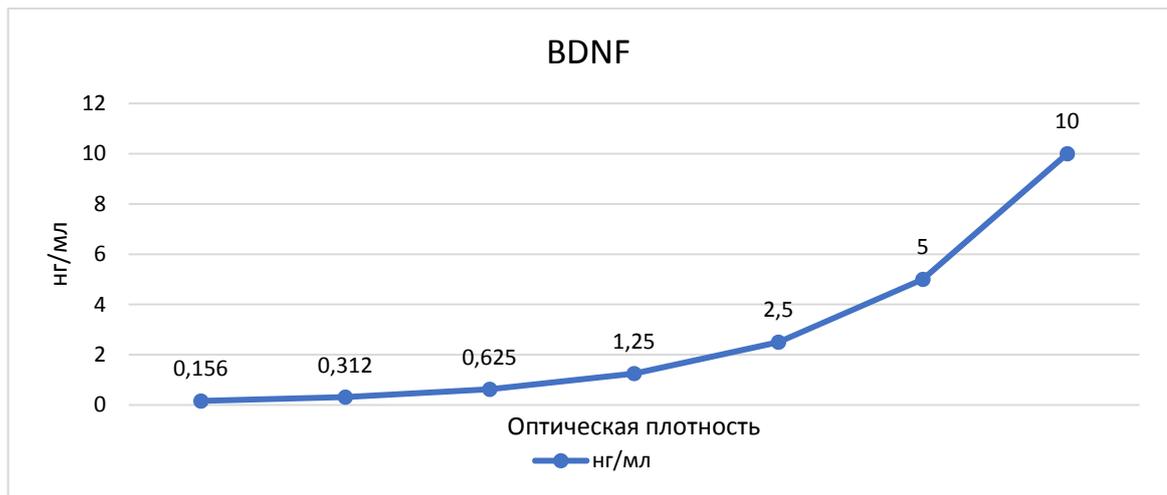


Рисунок 2.3 – Калибровочный график для определения концентрации BDNF нг/мл по значениям оптической плотности стандартных образцов

2.2.5. Статистическая обработка данных

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере с использованием встроенного пакета анализа табличного процессора Excel® 2016 MSO (©Microsoft, 2016), авторского (© В.С. Шелудько, 2001–2016) пакета прикладных электронных таблиц (ППЭТ) Stat2015. Отдельные расчёты проводились с помощью статистической программы MedCalc 15.8 Portable (© MedCalc Software, 1993–2014).

Для анализа количественных признаков (при нормальном распределении исходных данных) применялись: средняя арифметическая (M), ошибка репрезентативности (стандартная ошибка) средней арифметической (m), коэффициент вариации (C).

При отклонении количественного показателя от нормального распределения применялась медиана (Me) с указанием нижнего и верхнего квартилей (Q_1 – Q_3).

При выборе методов статистической обработки изучался характер распределения признаков; для определения достоверного различия дисперсий признаков применялся критерий Фишера F . Для сравнения двух независимых выборок непараметрических данных использовался U-критерий Манна – Уитни, при сравнении двух и более независимых групп – критерий Краскелла – Уоллиса.

При оценке статистической достоверности различий (p) использовались: для количественных признаков – сравнение средних (M) с помощью параметрических критериев – двухвыборочный t-критерий (гомоскедастический при равенстве дисперсий, гетероскедастический при их неравенстве); для качественных признаков – сравнение распределений и медиан (Me) с помощью непараметрического критерия хи-квадрат (χ^2)

Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Определение зависимости между изучаемыми количественными признаками проводилось с помощью коэффициента корреляции r . Корреляция считалась статистически достоверной при $p < 0,05$. Определение зависимости между качественными признаками проводилось на основе таблиц сопряжённости по критерию хи-квадрат. Зависимость считалась статистически достоверной при $p < 0,05$.

Для оценки корреляции между количественными и качественными признаками количественные преобразовывались в качественные по принципу: все значения меньше Q_1 обозначались цифрой 1, значения в пределах $Me_{+Q_3}^{-Q_1} - 2$, значения больше $Q_3 - 3$.

Результаты статистической обработки данных визуализированы в виде таблиц, рисунков, диаграмм.

В тексте и таблицах полученные на выборках средние и относительные величины были представлены (с целью распространения выводов на генеральные совокупности) в виде доверительных интервалов: средние величины – $M \pm 2m$ или $Me (Q_1-Q_3)$, относительные величины – $\% \pm 2m$ (на $100 \pm 2m$). С целью определения предиктивной значимости биохимических маркеров был проведен ROC-анализ.

Глава 3. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО, НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА И УРОВНЯ МОЗГОВОГО НЕЙРОТРОФИЧЕСКОГО ФАКТОРА У ОБСЛЕДУЕМЫХ ЖЕНЩИН

Среди беременных с гипертензивным синдромом в зависимости от формы артериальной гипертензии выделили 5 подгрупп. 1-ю подгруппу составили 12 беременных женщин с хронической АГ, 2-ю – 13 женщин с гестационной АГ, 3-ю – 12 женщин с умеренной преэклампсией, 4-ю – 43 женщины с тяжелой преэклампсией, в 5-ю подгруппу вошли 10 женщин с преэклампсией, осложненной HELLP-синдромом. Учитывая клиническое разделение преэклампсии на раннюю (до 34 недель) и позднюю (после 34 недель гестации), были сформированы 2 дополнительные подгруппы. Так, в раннюю подгруппу вошли 26, в позднюю – 29 беременных женщин с преэклампсией, степень тяжести в этих группах не учитывалась.

3.1. Особенности соматического, акушерско-гинекологического и неврологического статуса женщин с гипертензивными расстройствами

В диагностике ПЭ и оценке степени тяжести большое значение имеют жалобы пациента. Субъективные жалобы пациентов с гипертензивными расстройствами были на головные боли (33 пациента, 41,3 %), слабость (3 человека), снижение концентрации внимания и рассеянность (10 женщин, 12,5 %), снижение памяти (2 беременных), рвоту (11 пациентов, 13,8 %), отеки (17 женщин, 21,3 %).

Таким образом, в нашем исследовании достоверно чаще у пациенток с гипертензивными расстройствами отмечались жалобы на головные боли (33) – 41,3 % ($\chi^2 = 18,2, p = 0,000$), рвоту (11) – 13,8 % ($\chi^2 = 4,7, p = 0,030$), отеки (17) – 21,3 % ($\chi^2 = 7,8, p = 0,005$).

Сравнительная характеристика соматического здоровья пациенток не выявила существенных различий между группами сравнения беременных с гипертензивными расстройствами и без таковых при оценке частоты экстрагенитальной патологии по заболеваниям сердечно-сосудистой, дыхательной, гастроинтестинальной, мочевыделительной систем, заболеваниям крови, щитовидной железы,

глаз. Таким образом, у обследуемых беременных в структуре соматической патологии достоверных различий не выявлено.

По индексу массы тела (ИМТ) в выборке не было беременных женщин с дефицитом и недостаточной массой тела (ИМТ 18,5 и менее), у 38 человек была нормальная масса тела (ИМТ 18,5–25,0), у 40 пациентов – избыточная масса (ИМТ 25–30), 20 исследованных имели ожирение 1-й степени (ИМТ 30–35), 10 – ожирение 2-й степени (ИМТ 35-40) и 3 человека – ожирение 3-й степени (ИМТ 40 и более) (рисунок 3.1). Медиана веса в основной группе составила 74,5 (72,0–77,0) кг, в группе сравнения – 64,00 (62,00–68,00), что достоверно отличалось друг от друга ($p = 0,001$). Получены достоверные различия по наличию ожирения ($\chi^2 = 4,4$, $p = 0,037$) и избыточной массы тела ($\chi^2 = 8,4$, $p = 0,004$) между группами беременных с гипертензивными расстройствами и без таковых (рисунок 3.1).

Таким образом, в основной группе беременных с гипертензивными расстройствами преобладали пациенты с повышенной массой тела, что является одним из факторов риска развития различной экстрагенитальной патологии.

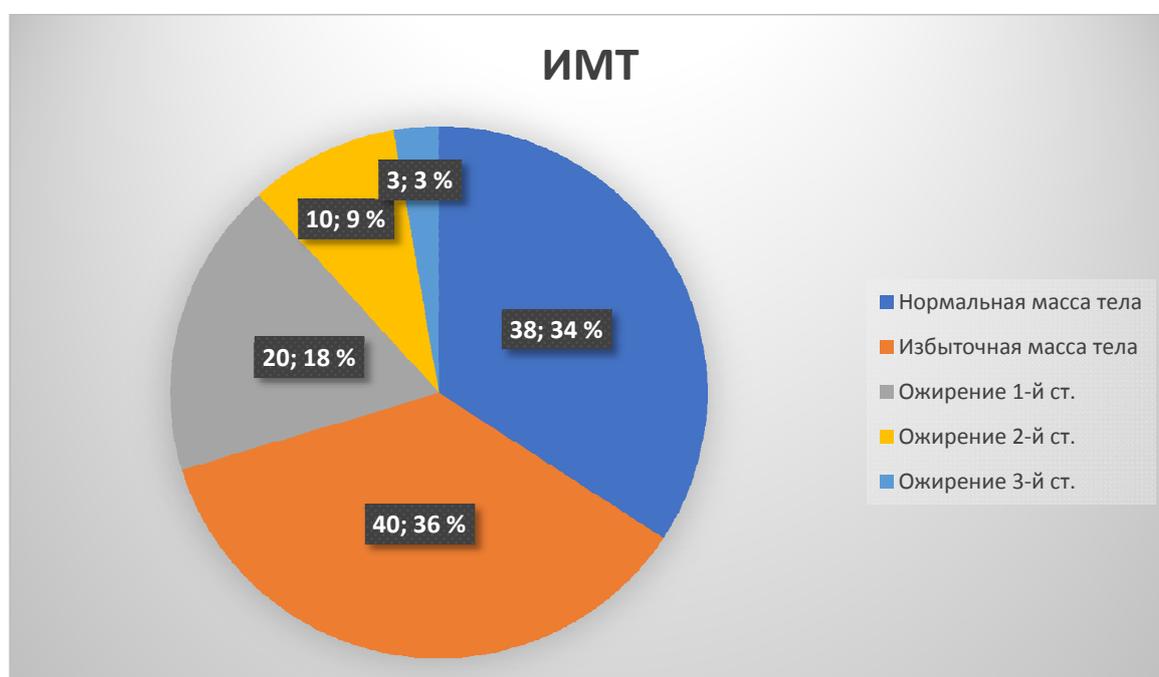


Рисунок 3.1 – Распределение массы тела в группе беременных женщин

Число беременностей в анамнезе варьировалось от 1 до 7 (в среднем 2,0 (1,0–2,0)) в группе беременных с гипертензивными расстройствами, от 1 до 8

(в среднем 2,00 (1,00–2,00)) – в группе здоровых беременных женщин. В группе беременных с гипертензивными расстройствами 38 (47,5 %) пациенток были первобеременными. Среди здоровых беременных первобеременные составили 12 (38,7 %) пациенток. Первородящие в группе с гипертензивными расстройствами составили 53 (66,3 %), в группе сравнения – 16 (51,6 %).

При изучении гинекологического анамнеза между группами сравнения достоверных различий не выявлено.

При статистическом анализе акушерского анамнеза получены значимые различия по показателям срока гестации, метода родоразрешения. В группе с гипертензивными расстройствами частота кесарева сечения значительно выше, чем в группе здоровых беременных. Средний срок гестации в 1-й группе составил 35 недель, во второй – 38 недель ($p = 0,0004$) (таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Особенности течения беременности и родов выделенных групп

Показатели	Основная группа, $n = 80$	Группа сравнения, $n = 31$	P -value
Срок гестации	35 (34,0–37,0)	38,00 (38,00–39,00)	0,000*
Кесарево сечение	(51) $63,8 \pm 10,5$	(5) $16,1 \pm 12,9$	0,000*

Примечание: * – уровень статистической значимости различий ($p < 0,05$), анализ с использованием критерия Манна – Уитни и критерия Стьюдента.

Следует отметить достаточно высокую частоту оперативных родов. Роды через естественные родовые пути преобладают над оперативными в группе сравнения. Срок гестации в группе составил 35 недель.

Показатели систолического и диастолического АД в группе с гипертензивными расстройствами значимо превосходили таковые в группе сравнения (таблица 3.2).

Подводя итоги оценки родов в исследуемых группах, отметим достоверно высокий процент различных оперативных вмешательств у пациенток с гипертензивными расстройствами, что в свою очередь может являться триггером к возникновению эмоциональных и когнитивных нарушений.

Таблица 3.2 – Клиническая характеристика беременных основной группы и группы сравнения

Признак	Основная группа, <i>n</i> = 80	Группа сравнения, <i>n</i> = 31	<i>P</i> -value
Систолическое АД (мм рт. ст.)	150,0 (140,0–155,0)	110,00 (110,00–120,00)	0,000*
Диастолическое АД (мм рт. ст.)	100,0 (90,0–100,0)	70,00 (70,00–80,00)	0,000*
Белок в моче	0,8 (0,5–1,0)	0,00 (0,00–0,00)	0,000*
Кровопотеря	400,0 (400,0–400,0)	200,00 (150,00–200,00)	0,002*

Примечание: * – уровень статистической значимости различий ($p < 0,05$), анализ с использованием критерия Манна – Уитни.

При обследовании неврологического статуса у 33 беременных (41,3 % ($\chi^2 = 18,2$, $p = 0,000$)) отмечались головные боли, сопровождающиеся в 11 (13,8%) случаях рвотой ($\chi^2 = 4,7$, $p = 0,030$), что расценено как общемозговой синдром. Менингеальных симптомов не выявлено. Со стороны черепных нервов патологических отклонений не выявлено. В двигательной сфере объем активных движений сохранялся в полном объеме, мышечный тонус и трофика в норме. Оживление сухожильных рефлексов выявлено у 12 беременных с гипертензивными расстройствами, в 2 случаях – с наличием патологических рефлексов. При исследовании координаторной сферы в 6 случаях отмечена неустойчивость в позе Ромберга, пальце-носовая и пяточно-коленная пробы были без отклонений. Нарушения тазовых функций не отмечено. Эмоциональная лабильность выявлена у 54 пациенток (67,5 %).

3.2. Эмоциональный статус женщин с гипертензивными расстройствами

С целью выявления наличия депрессии использовались шкалы Бека и CES-D. Шкала депрессии Бека у беременных пациенток с гипертензивными нарушениями определила наличие легкой депрессии у 33 человек, умеренная депрессия выявлена у 7, что достоверно выше, чем в группе сравнения ($\chi^2 = 3,8$, $P_{o-c} = 0,000$) и контроля ($\chi^2 = 21,0$, $P_{o-к} = 0,000$).

Среднее значение депрессии по шкале Бека составило 9,5 (8,0–10,0), что соответствует легкой депрессии, по сравнению с группой контроля здоровых небеременных женщин 5,00 (5,00–6,00) ($p = 0,000$) и группой сравнения беременных без гипертензивных расстройств 6,0 (4,0–6,0) ($p = 0,000$), выявив значительные статистические различия (таблица 3.3; рисунок 3.2).

Таблица 3.3 – Показатели эмоционального статуса больных с гипертензивными расстройствами

Шкала, балл	Группа основная, $n = 80$ Me (Q ₁ –Q ₃) ДИ (95 %)	Группа сравнения, $n = 31$ Me (Q ₁ –Q ₃) ДИ (95 %)	Группа контроля, $n = 31$ Me (Q ₁ –Q ₃) ДИ (95 %)	<i>P</i> -value Манна – Уитни
Шкала Бека	9,5 (8,0–10,0)	5,00 (5,00–6,00)	6,0 (4,0–6,0)	$P_{o-c} = 0,000^*$ $P_{o-к} = 0,000^*$ $P_{c-к} = 0,652$
CES-D	13,0 (12,0–16,0)	12,00 (10,00–13,00)	6,0 (6,0–8,0)	$P_{o-c} = 0,082$ $P_{o-к} = 0,000^*$ $P_{c-к} = 0,006^*$
Шкала тревоги Спилбергера – Ханина (реактив- ная тревога)	43,5 (40,0–46,0)	37,00 (36,00–40,00)	32,0 (30,0–34,0)	$P_{o-c} = 0,099$ $P_{o-к} = 0,000^*$ $P_{c-к} = 0,000^*$
Шкала тревоги Спилбергера – Ханина (личност- ная тревога)	41,0 (38,0–45,0)	36,00 (36,00–37,00)	36,0 (36,0–38,0)	$P_{o-c} = 0,005^*$ $P_{o-к} = 0,003^*$ $P_{c-к} = 0,966$

Примечание: P^* – уровень статистической значимости различий, анализ с использованием по критерию Манна – Уитни; P_{o-c} – достоверность при сравнении основной группы и группы сравнения; $P_{o-к}$ – достоверность при сравнении основной группы и группы контроля; $P_{c-к}$ – достоверность при сравнении группы сравнения и группы контроля.

В отличие от основной группы шкала Бека определила наличие легкой депрессии у одного пациента из группы сравнения беременных женщин без гипертензивных расстройств ($P_{o-c} = 0,000$) и у одного пациента в группе относительно здоровых небеременных женщин ($P_{o-к} = 0,000$).

Шкала депрессии CES-D у женщин с гипертензивными расстройствами определила наличие тяжелой депрессии у 3 пациентов, депрессии средней степени тяжести также у 3 пациентов, депрессии легкой степени – у 13 пациентов, депрессии не

выявлено в 61 случае. В группе сравнения депрессия легкой степени наблюдалась у одной пациентки. Анализ с использованием критерия χ^2 показал достоверную разницу с группой сравнения ($\chi^2 = 10,6, P_{o-c} = 0,001$) и контроля ($\chi^2 = 8,0, P_{o-к} = 0,005$).

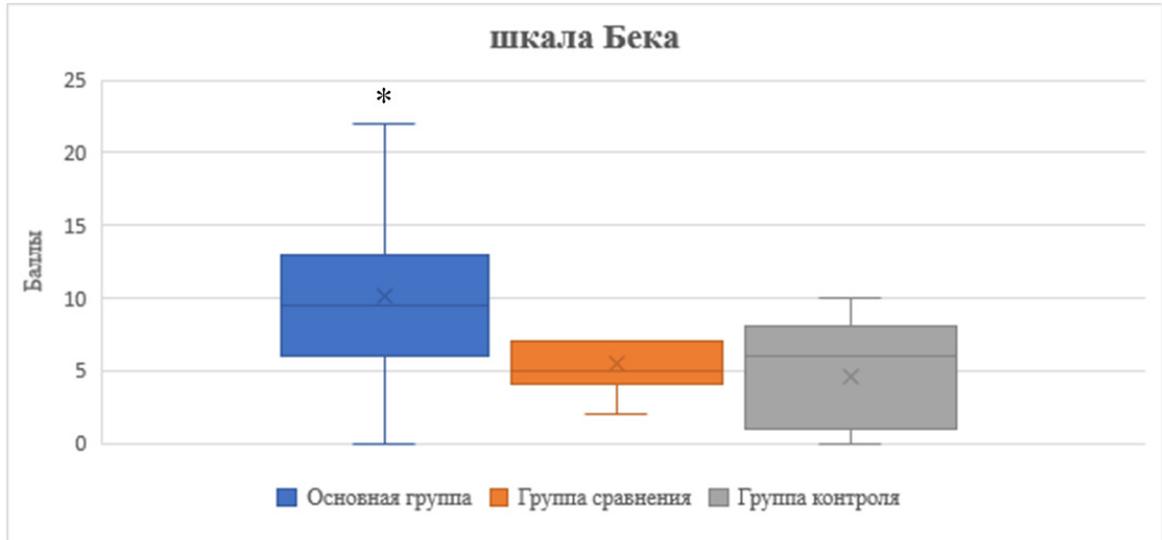


Рисунок 3.2 – Диаграмма размаха шкалы Бека в группах сравнения у беременных женщин и в группе контроля небеременных: * – сравнение средних значений по критерию Манна – Уитни ($P_{o-к} < 0,05, P_{o-c} < 0,05$)

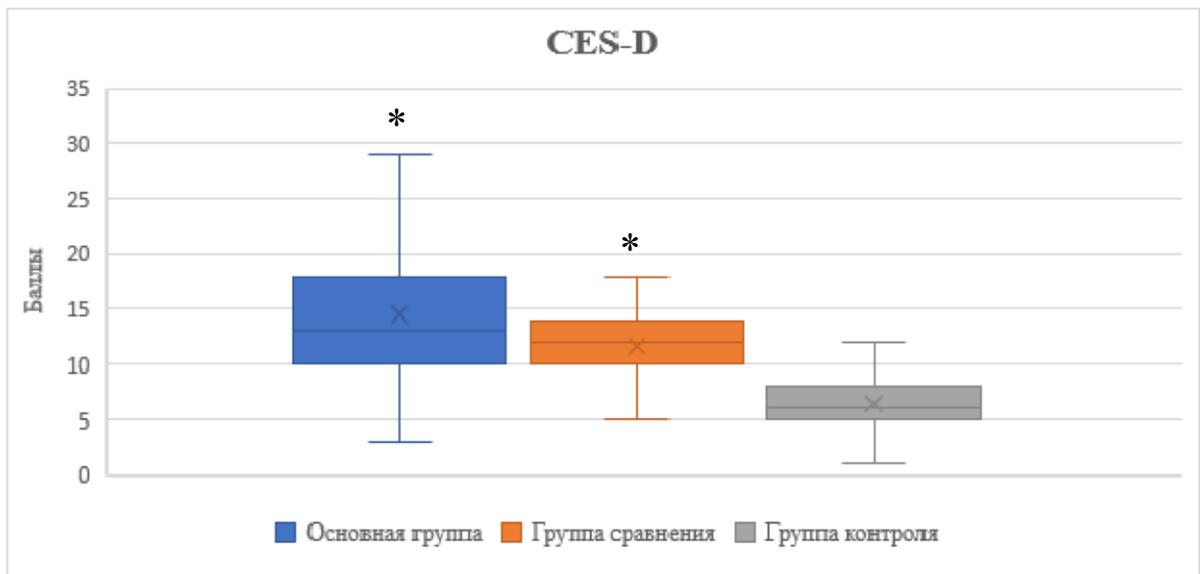


Рисунок 3.3 – Диаграмма размаха шкалы CES-D у здоровых беременных, небеременных женщин и беременных женщин с гипертензивными расстройствами:

*сравнение средних значений по критерию Манна – Уитни ($P_{o-к} < 0,05$)

Среднее значение показателей депрессии по шкале CES-D было достоверно повышено в группах беременных как с гипертензивными расстройствами (13,0 (12,0–16,0), так и без таковых (12,00 (10,00–13,00) и статистически значимо различалось от группы контроля 6,0 (6,0–8,0) ($p = 0,000$). При сопоставлении средних значений контрольной группы с группой сравнения по критерию Манна – Уитни также выявлены статистически значимые различия по шкале CES-D ($p = 0,000$) (см. таблицу 3.3; рисунок 3.3).

Среднее значение показателей реактивной (43,5 (40,0–46,0)) тревоги по тесту Спилбергера – Ханина в группе с гипертензивными расстройствами не выявило статистически значимых различий по отношению к группе сравнения и соответствовало умеренной степени тревожности (см. таблицу 3.3; рисунок 3.4). При сравнении средних значений основной группы с группой контроля (здоровыми небеременными женщинами) по критерию Манна – Уитни выявлены статистически значимые различия по реактивной тревожности ($p = 0,000$). Также выявлены статистически значимые различия средних значений показателей реактивной тревожности между группами сравнения и контроля ($p = 0,000$) (см. таблицу 3.3).

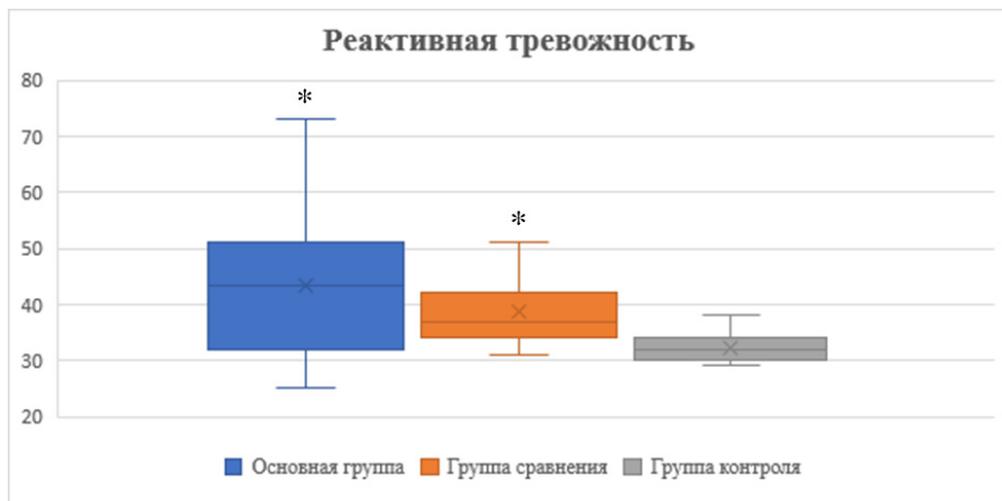


Рисунок 3.4 – Диаграмма размаха реактивной тревожности по тесту Спилбергера – Ханина у женщин в сравниваемых группах:

*сравнение средних значений по критерию Манна – Уитни ($P_{o-c} < 0,05$)

Среднее значение показателей личностной тревоги (41,0 (38,0–45,0) балл) по тесту Спилбергера – Ханина в группе с гипертензивными расстройствами ста-

статистически значимо различалось по отношению к группе сравнения ($p = 0,005$) и контроля ($p = 0,003$) и соответствовало умеренной степени тревожности. Статистически значимых различий средних значений показателей личностной тревожности между группами сравнения и контроля не получено ($p = 0,966$) (см. таблицу 3.3, рисунок 3.5).

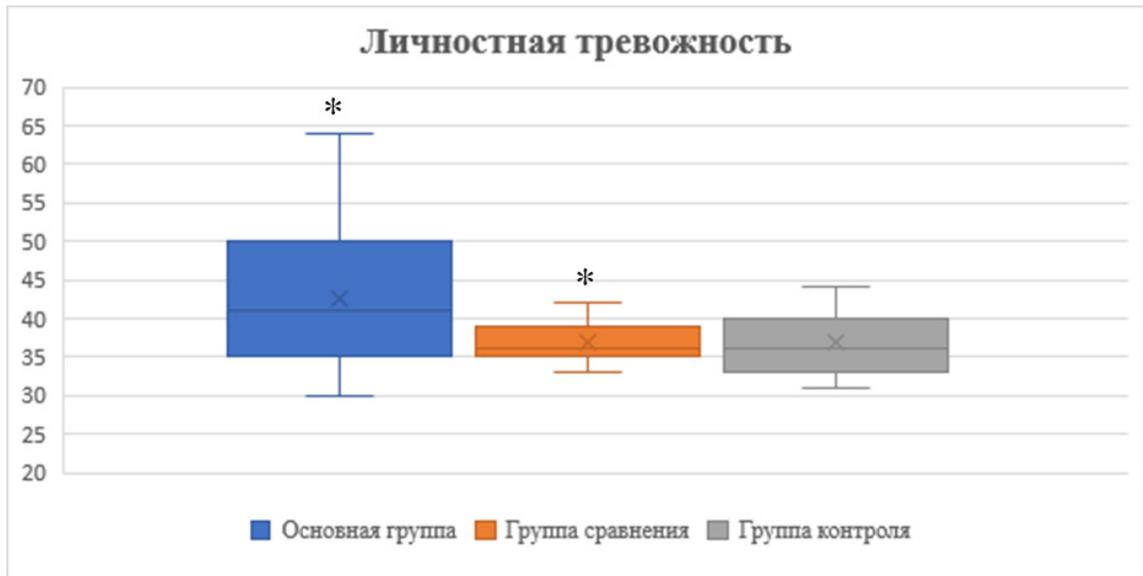


Рисунок 3.5 – Диаграмма размаха личностной тревожности по тесту Спилбергера – Ханина у беременных женщин с гипертензивными расстройствами, беременных здоровых женщин и небеременных относительно здоровых женщин

Низкая степень реактивной тревожности в группе с гипертензивными нарушениями наблюдалась у 15 человек, умеренная – у 29 человек, высокая степень – у 36 человек. Умеренная личностная тревожность выявлена у 46 беременных основной группы, высокая – у 33, низкая – у 1. Умеренная степень реактивной тревожности в группе здоровых беременных наблюдалась у 26 человек, высокая степень – у 5. В группе контроля степень реактивной тревожности распределилась следующим образом: низкая реактивная тревожность наблюдалась у 11 человек, умеренная – у 20, высокой реактивной тревожности не наблюдалось.

Анализ с использованием критерия χ^2 в основной группе не показал достоверной разницы наличия реактивной и личностной тревожности с группой сравнения ($\chi^2 = 0,1/1,6$, $P_{o-c} = 0,939/0,442$) и контроля ($\chi^2 = 2,9/0,4$, $P_{o-к} = 0,235/0,807$).

При межгрупповом сравнении у беременных пациенток с гипертензивными расстройствами по шкале депрессии Бека показатели распределились следующим образом: в подгруппе с хронической АГ легкая депрессия наблюдалась у 4 человек, умеренная – у 1.

В подгруппе беременных с гестационной АГ легкая депрессия было у 6 женщин, умеренная депрессия – у одной. В подгруппе с умеренной ПЭ легкая депрессия обнаружена у 5 человек, умеренная – у 1. В подгруппе тяжелой ПЭ умеренная депрессия выявлена у 4 человек, легкая депрессия – у 19. В подгруппе ПЭ, осложненной HELLP-синдромом, умеренная депрессия выявлена у 2 женщин, легкая – у 5 (рисунок 3.6).



Рисунок 3.6 – Распределение эмоциональных нарушений по степени тяжести в сравниваемых подгруппах: ХАГ – беременные с хронической АГ; ГАГ – беременные с гестационной АГ; ПЭУ – беременные с умеренной ПЭ; ПЭТ – беременные с тяжелой ПЭ; HELLP – беременные с HELLP-синдромом; БЗ – здоровые беременные; НГК – здоровые небеременные

Среднее значение депрессии по шкале Бека в подгруппах с гипертензивными расстройствами было более статистически значимо по сравнению с группами здоровых беременных и небеременных женщин и соответствовало легкой депрессии. Между подгруппами гипертензивных расстройств статистически значимых данных не получено (таблица 3.4; рисунок 3.7).

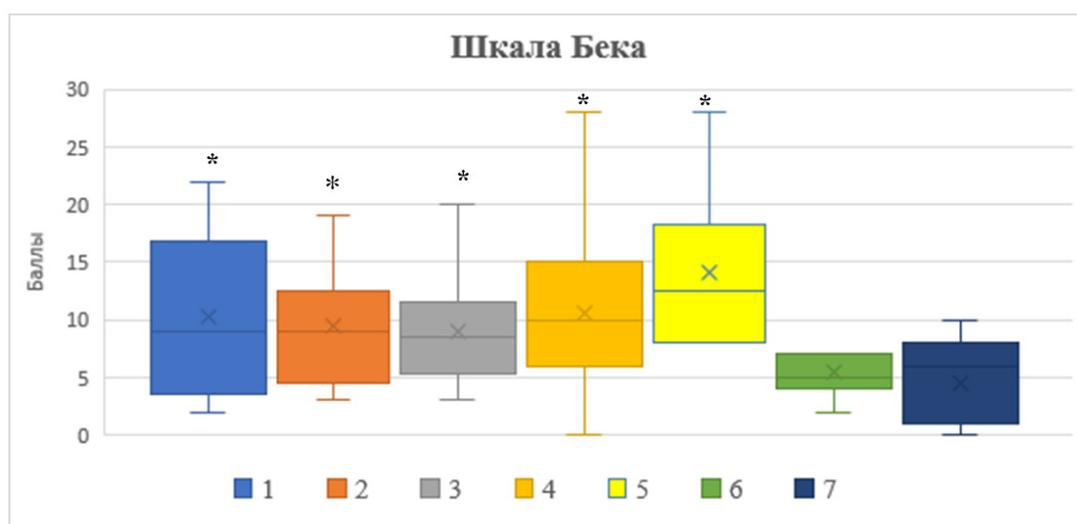


Рисунок 3.7 – Диаграмма размаха шкалы Бека у женщин в сравниваемых группах: 1 – беременные с хронической АГ; 2 – беременные с гестационной АГ; 3 – беременные с умеренной ПЭ; 4 – беременные с тяжелой ПЭ; 5 – беременные с HELLP-синдромом; 6 – здоровые беременные; 7 – здоровые небеременные; * – сравнение средних значений по критерию Манна – Уитни ($p_{4-6,7}, p_{5-6,7} < 0,05$)

Таблица 3.4 – Показатели эмоционального статуса больных с гипертензивными расстройствами по шкале Бека (подгруппы)

Шкала	I, n = 12 Me (Q ₁ -Q ₃) ДИ (95 %)	II, n = 13 Me (Q ₁ -Q ₃) ДИ (95 %)	III, n = 12 Me (Q ₁ -Q ₃) ДИ (95 %)	IV, n = 43 Me (Q ₁ -Q ₃) ДИ (95 %)	V, n = 10 Me (Q ₁ -Q ₃) ДИ (95 %)	VI, n = 31 Me (Q ₁ -Q ₃) ДИ (95 %)	VII, n = 31 Me (Q ₁ -Q ₃) ДИ (95 %)
Шкала Бека, баллы	9,0 (3,0-17,0)	9,0 (4,0-13,0)	8,5 (5,0-12,0)	10,0 (8,0-11,0)	12,5 (8,0-19,0)	5,00 (5,00-6,00)	6,0 (4,0-6,0)
P-value	I-VI – 0,083 I-VII – 0,017*	II-VI – 0,009* II-VII – 0,003*	III-VI – 0,009* III-VII – 0,006*	IV-VI – 0,000* IV-VII – 0,000*	V-VI – 0,000* V-VII – 0,002*	I-II-III-IV-V – 0,235	

Примечание: I – беременные с хронической АГ; II – беременные с гестационной АГ; III – беременные с умеренной ПЭ; IV – беременные с тяжелой ПЭ; V – беременные с HELLP-синдромом; VI – здоровые беременные; VII – здоровые небеременные; P* – уровень статистической значимости различий, анализ с использованием критерия Манна – Уитни, ** – Краскела – Уоллиса.

Шкала депрессии CES-D у пациентов в подгруппе с хронической АГ определила наличие депрессии средней степени тяжести у 2 пациентов, депрессии легкой степени – у 2 пациентов, депрессии не выявлено у 8 пациенток. В подгруппе беременных с гестационной АГ наличие легкой депрессии было только у

2 пациентов. В подгруппе с умеренной ПЭ тяжелая депрессия выявлена у одной пациентки, легкая – у 3. В подгруппе тяжелой ПЭ легкая депрессия выявлена у 8 пациентов, депрессия средней степени тяжести – у 4. В подгруппе ПЭ, осложненной HELLP-синдромом, шкала депрессии CES-D определила наличие легкой депрессии у 4, депрессии средней степени тяжести – у 2 (рисунок 3.8).



Рисунок 3.8 – Распределение эмоциональных нарушений по степени тяжести в сравниваемых подгруппах: ХАГ – беременные с хронической АГ; ГАГ – беременные с гестационной АГ; ПЭУ – беременные с умеренной ПЭ; ПЭТ – беременные с тяжелой ПЭ; HELLP – беременные с HELLP-синдромом; БЗ – здоровые беременные; НГК – здоровые небеременные

Среднее значение по шкале CES-D в подгруппах с разными формами гипертензивных расстройств распределилось следующим образом: в подгруппе хронической АГ – 14,0 (10,0–18,0), в подгруппе гестационной АГ – 13,0 (10,0–17,0), в подгруппе с умеренной ПЭ – 11,5 (11,0–19,0), в подгруппе с тяжелой ПЭ – 14,0 (9,0–16,0), что соответствует норме, тогда как в подгруппе ПЭ, осложненной HELLP-синдромом, среднее значение по шкале CES-D равнялось 18,0 (11,0–26,0), что соответствует легкой депрессии. Средний балл в группе здоровых небеременных женщин был существенно ниже, чем в каждой из подгрупп беременных с ги-

пертензивными расстройствами. У наиболее тяжелых пациенток с HELLP-синдромом медиана депрессии была статистически выше, чем в группе контроля и в группе сравнения (таблица 3.5; рисунок 3.9).

Таблица 3.5 – Показатели эмоционального статуса больных с гипертензивными расстройствами по шкале CES-D (подгруппы)

Шкала	I, n = 12 Me (Q ₁ -Q ₃) ДИ (95 %)	II, n = 13 Me (Q ₁ -Q ₃) ДИ (95 %)	III, n = 12 Me (Q ₁ -Q ₃) ДИ (95 %)	IV, n = 43 Me (Q ₁ -Q ₃) ДИ (95 %)	V, n = 10 Me (Q ₁ -Q ₃) ДИ (95 %)	VI, n = 31 Me (Q ₁ -Q ₃) ДИ (95 %)	VII, n = 31 Me (Q ₁ -Q ₃) ДИ (95 %)
CES-D, баллы	14,0 (10,0–18,0)	13,0 (10,0–17,0)	11,5 (11,0–19,0)	14,0 (9,0–16,0)	18,0 (11,0–26,0)	12,00 (10,00–13,00)	6,0 (6,0–8,0)
P-value	I-VI – 0,104 I-VII – 0,000*	II-VI – 0,252 II-VII – 0,000*	III-VI – 0,208 III-VII – 0,000*	IV-VI – 0,214 IV-VII – 0,000*	V-VI – 0,008*	I-II-III-IV-V – 0,430	

Примечание: I – беременные с хронической АГ; II – беременные с гестационной АГ; III – беременные с умеренной ПЭ; IV – беременные с тяжелой ПЭ; V – беременные с HELLP-синдромом; VI – здоровые беременные; VII – здоровые небеременные; P* – уровень статистической значимости различий, анализ с использованием критерия Манна – Уитни, ** – Краскела – Уоллиса.

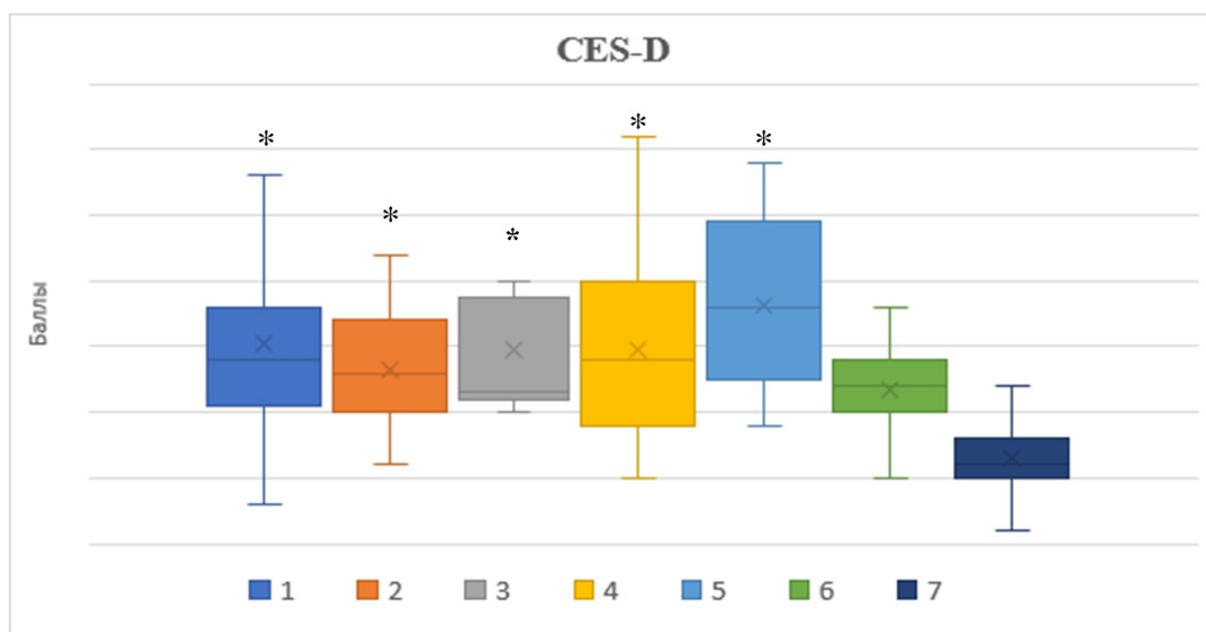


Рисунок 3.9 – Диаграмма размаха шкалы CES-D у здоровых беременных, небеременных женщин: 1 – беременные с хронической АГ; 2 – беременные с гестационной АГ; 3 – беременные с умеренной ПЭ; 4 – беременные с тяжелой ПЭ; 5 – беременные с HELLP-синдромом; 6 – здоровые беременные; 7 – здоровые небеременные; *сравнение средних значений по критерию Манна – Уитни ($p_{1-7}, p_{2-7}, p_{3-7}, p_{4-7}, p_{5-7} < 0,05$)

Среднее значение показателей реактивной тревожности в подгруппе с хронической АГ было 45,0 (37,0–52,0) баллов, в подгруппе с умеренной ПЭ – 45,0 (36,0–52,0), в подгруппе с тяжелой ПЭ – 44,0 (40,0–49,0), в подгруппе с HELLP-синдромом – 50,0 (40,0–59,0), что статистически достоверно выше, чем у здоровых небеременных – 32,0 (30,0–34,0) и беременных лиц – 37,00 (36,00–40,00) (таблица 3.6; рисунок 3.10).

Таблица 3.6 – Показатели эмоционального статуса больных с гипертензивными расстройствами по тесту Спилберга – Ханина

Шкала	I, n = 12 Me (Q ₁ –Q ₃) ДИ (95 %)	II, n = 13 Me (Q ₁ –Q ₃) ДИ (95 %)	III, n = 12 Me (Q ₁ –Q ₃) ДИ (95 %)	IV, n = 43 Me (Q ₁ –Q ₃) ДИ (95 %)	V, n = 10 Me (Q ₁ –Q ₃) ДИ (95 %)	VI, n = 31 Me (Q ₁ –Q ₃) ДИ (95 %)	VII, n = 31 Me (Q ₁ –Q ₃) ДИ (95 %)
Реактивная тревога, тест Спилберга – Ханина, баллы	45,0 (37,0–52,0)	32,0 (30,0–40,0)	45,0 (36,0–52,0)	44,0 (40,0–49,0)	50,0 (40,0–59,0)	37,00 (36,00–40,00)	32,0 (30,0–34,0)
P-value	I–VI – 0,037* I–VII – 0,001*	II–VI – 0,073 II–VII – 0,341	III–VI – 0,025* III–VII – 0,000*	IV–VI – 0,044* IV–VII – 0,000*	V–VI – 0,003* V–VII – 0,000*	I–II–III–IV–V – 0,025**	

Примечание: I – беременные с хронической АГ; II – беременные с гестационной АГ; III – беременные с умеренной ПЭ; IV – беременные с тяжелой ПЭ; V – беременные с HELLP-синдромом; VI – здоровые беременные; VII – здоровые небеременные; P* – уровень статистической значимости различий, анализ с использованием критерия Манна – Уитни, ** – Краскела – Уоллиса.

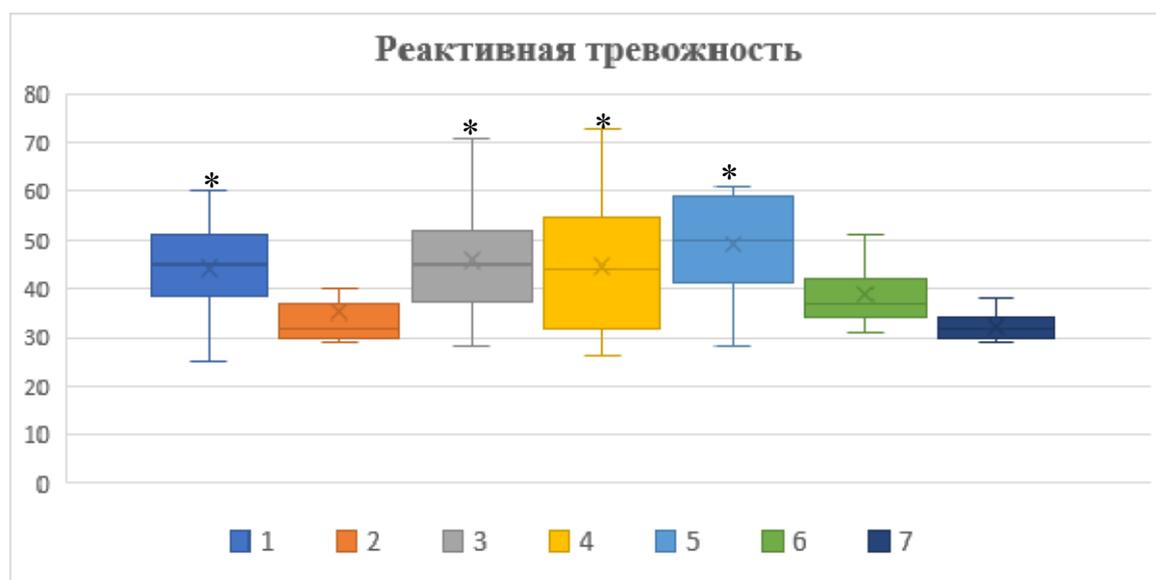


Рисунок 3.10 – Диаграмма размаха теста Спилберга – Ханина по реактивной тревожности у женщин в сравниваемых группах: 1 – беременные с хронической АГ; 2 – беременные с гестационной АГ; 3 – беременные с умеренной ПЭ; 4 – беременные с тяжелой ПЭ; 5 – беременные с HELLP-синдромом; 6 – здоровые беременные; 7 – здоровые небеременные; *сравнение средних значений по критерию Манна – Уитни ($p_{1-7}, p_{3-7}, p_{4-7}, p_{5-6,7} < 0,05$)

Среднее значение показателей личностной тревожности по тесту Спилбергера – Ханина в группе с разными формами гипертензивных расстройств было от 35 до 50 баллов, что соответствует умеренной и высокой личностной тревожности, выявив статистически значимые различия по сравнению с группой беременных здоровых и небеременных женщин (таблица 3.7; рисунок 3.11).

Таблица 3.7 – Показатели эмоционального статуса больных с гипертензивными расстройствами по тесту Спилбергера – Ханина

Шкала	I, n = 12 Me (Q ₁ -Q ₃) ДИ (95 %)	II, n = 13 Me (Q ₁ -Q ₃) ДИ (95 %)	III, n = 12 Me (Q ₁ -Q ₃) ДИ (95 %)	IV, n = 43 Me (Q ₁ -Q ₃) ДИ (95 %)	V, n = 10 Me (Q ₁ -Q ₃) ДИ (95 %)	VI, n = 31 Me (Q ₁ -Q ₃) ДИ (95 %)	VII, n = 31 Me (Q ₁ -Q ₃) ДИ (95 %)
Личностная тревога, тест Спилбергера-Ханина, баллы	46,5 (37,0–56,0)	36,0 (35,0–45,0)	40,0 (36,0–46,0)	43,0 (40,0–47,0)	46,0 (34,0–52,0)	36,00 (36,00–37,00)	36,0 (36,0–38,0)
P-value	I–VI – 0,009* I–VII – 0,006*	II–VI – 0,979 II–VII – 0,898	III–VI – 0,034* III–VII – 0,036*	IV–VI – 0,007* IV–VII – 0,003*	V–VI – 0,003* V–VII – 0,003*	I–II–III–IV–V – 0,197	

Примечание: I – беременные с хронической АГ; II – беременные с гестационной АГ; III – беременные с умеренной ПЭ; IV – беременные с тяжелой ПЭ; V – беременные с HELLP-синдромом; VI – здоровые беременные; VII – здоровые небеременные; P* – уровень статистической значимости различий, анализ с использованием критерия Манна – Уитни, ** – Крассела – Уоллиса.

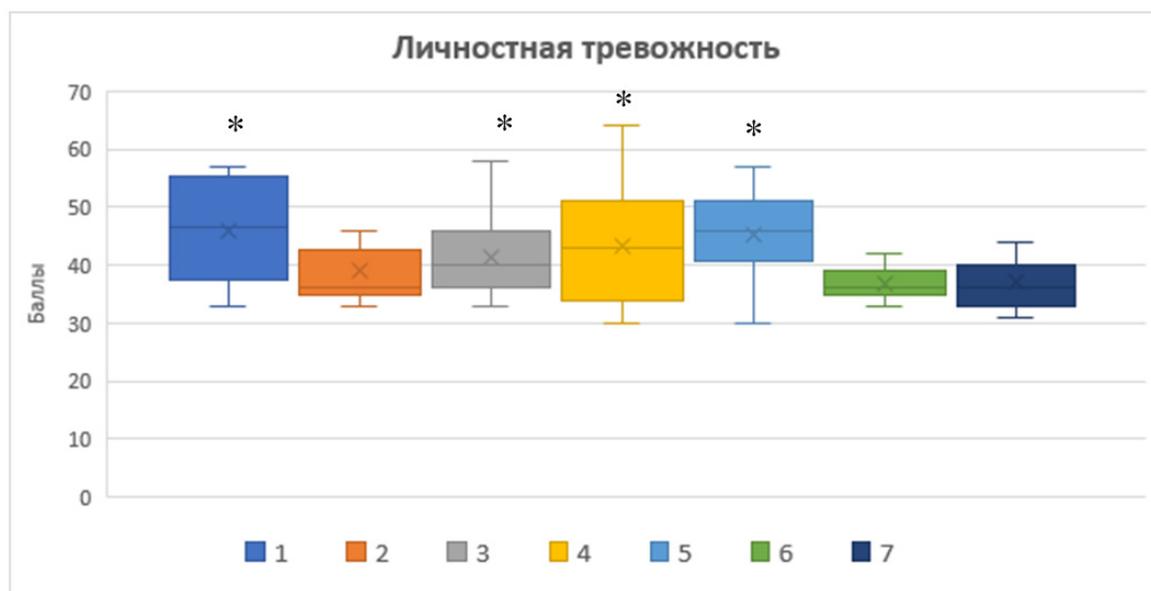


Рисунок 3.11 – Диаграмма размаха теста Спилбергера –Ханина по личностной тревожности у женщин в сравниваемых группах: 1 – беременные с хронической АГ; 2 – беременные с гестационной АГ; 3 – беременные с умеренной ПЭ; 4 – беременные с тяжелой ПЭ; 5 – беременные с HELLP-синдромом; 6 – здоровые беременные; 7 – здоровые небеременные; *сравнение средних значений по критерию Манна – Уитни ($p_{1-7}, p_{4-6,7}, p_{5-6,7} < 0,05$)

При ранжировании результатов у больных в подгруппах разных форм гипертензивных нарушений высокая реактивная тревожность наблюдалась в подгруппе ХАГ у 7 человек, в подгруппе ГАГ у 2, в подгруппе ПЭУ у 6, в подгруппе ПЭТ у 21 человека, в подгруппе HELLP-синдрома у 7. Умеренная реактивная тревожность наблюдалась в подгруппе ХАГ у 3 человек, в подгруппе ГАГ у 7, в подгруппе ПЭУ у 5, в подгруппе ПЭТ у 14 человек и в подгруппе HELLP-синдрома у 2 (рисунок 3.12).



Рисунок 3.12 – Наличие реактивной тревожности в сравниваемых подгруппах:

ХАГ – беременные с хронической АГ; ГАГ – беременные с гестационной АГ; ПЭУ – беременные с умеренной ПЭ; ПЭТ – беременные с тяжелой ПЭ; HELLP – беременные с HELLP-синдромом; БЗ – здоровые беременные; НГК – здоровые небеременные

Низкая степень личностной тревожности в подгруппах с гипертензивными расстройствами практически не наблюдалась. Умеренная личностная тревожность наблюдалась в подгруппе ХАГ у 6 человек, ГАГ – у 10, ПЭУ – у 8, ПЭТ – у 22, в подгруппе с HELLP-синдромом – у 3. Наиболее высокая личностная тревожность наблюдалась в подгруппе ПЭТ у 20 человек, в подгруппе ХАГ – у 6 человек, в подгруппе ГАГ – у 3, в подгруппе ПЭУ – у 4 человек, в подгруппе HELLP-синдрома – у 7 беременных (рисунок 3.13).



Рисунок 3.13 – Наличие личностной тревожности в сравниваемых подгруппах:

ХАГ – беременные с хронической АГ; ГАГ – беременные с гестационной АГ;

ПЭУ – беременные с умеренной ПЭ; ПЭТ – беременные с тяжелой ПЭ; HELLP – беременные с HELLP-синдромом; БЗ – здоровые беременные; НГК – здоровые небеременные

Таким образом, у беременных женщин вне зависимости от наличия гипертензивных осложнений выявлен достоверно повышенный относительно небеременных женщин уровень реактивной тревожности и депрессии по шкале CES-D. Пациентки с гипертензивными расстройствами показали достоверно более высокий уровень личностной тревожности и депрессии по шкале Бека по сравнению со здоровыми беременными и группой контроля.

3.3. Когнитивные нарушения у женщин исследуемых групп

С целью выявления нарушения когнитивных функций использовались шкалы MMSE и тест самооценки памяти МакНейра – Кана.

Исследование когнитивных функций у пациентов с гипертензивными расстройствами выявило статистически значимые различия по данным MMSE 28,0 (28,0–29,0) по отношению к здоровым небеременным 29,00 (29,00–30,00) ($p_{o-k} = 0,001$), тогда как к группе сравнения статистически значимых различий не получено ($p_{o-c} = 0,05$) (таблица 3.8; рисунок 3.14).

Таблица 3.8 – Показатели когнитивного статуса беременных с гипертензивными расстройствами, здоровых беременных и здоровых небеременных женщин

Шкалы	Группа основная, <i>n</i> = 80 Me (Q ₁ –Q ₃) ДИ (95 %)	Группа сравнения, <i>n</i> = 31 Me (Q ₁ –Q ₃) ДИ (95 %)	Группа контроля, <i>n</i> = 31 Me (Q ₁ –Q ₃) ДИ (95 %)	<i>P</i> -value Манна – Уитни
MMSE	28,0 (28,0–29,0)	29,00 (29,00–30,00)	29,0 (29,0–30,0)	$P_{o-c} = 0,050$ $P_{o-k} = 0,001^*$ $P_{c-k} = 0,198$
Самооценка памяти	25,0 (22,0–28,0)	15,00 (12,00–18,00)	8,0 (6,0–8,0)	$P_{o-c} = 0,000^*$ $P_{o-k} = 0,000^*$ $P_{c-k} = 0,000^*$

Примечание: P^* – уровень статистической значимости различий, анализ с использованием критерия Манна – Уитни ($< 0,05$); P_{o-c} – достоверность при сопоставлении основной группы и группы сравнения; P_{o-k} – достоверность при сравнении основной группы и группы контроля; P_{c-k} – достоверность при сравнении группы сравнения и группы контроля.

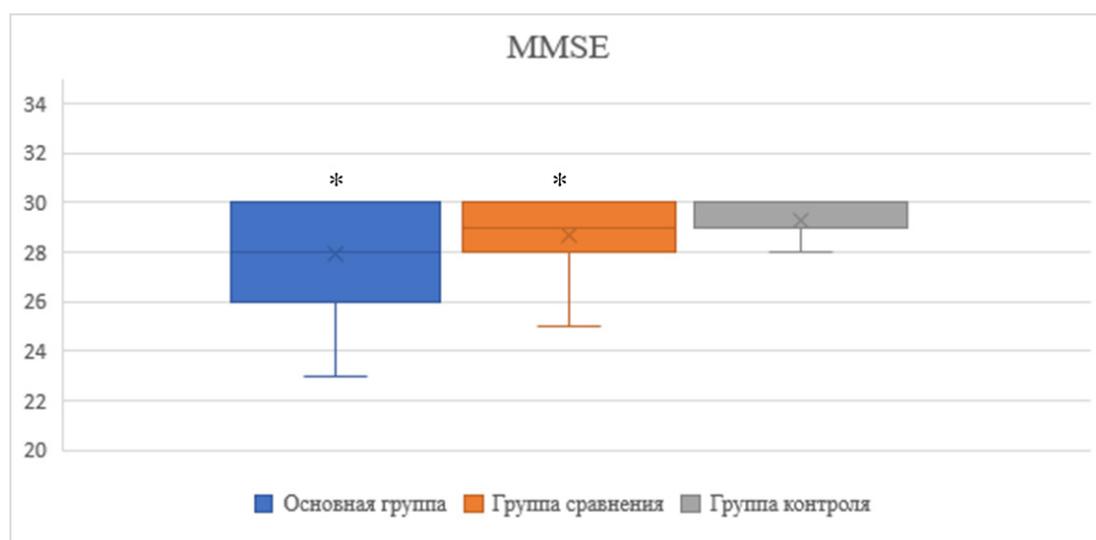


Рисунок 3.14 – Показатели краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE) у пациентов с гипертензивными расстройствами в сравнении с группой здоровых беременных и группой контроля; *сравнение средних значений по критерию Манна – Уитни ($p_{o-c,k} < 0,05$)

При ранжировании результатов по шкале MMSE у больных с гипертензивными расстройствами у 30 пациентов (37,5 %) выявлены умеренные когнитивные нарушения, деменция легкой степени наблюдалась у одной пациентки, у 49 человек отсутствовали когнитивные нарушения. Количество беременных, имеющих балл по шкале MMSE ниже нормы, в группе беременных с гипертензивными расстройствами

ми было статистически значимо больше, чем в группе контроля ($\chi^2 = 0,469$, $P_{o-к} = 0,000$) и не отличалось достоверно от группы сравнения ($\chi^2 = 2,6$, $P_{o-м} = 0,107$).

По данным теста самооценки памяти, среднее значение показателей в группе с гипертензивными расстройствами составило 25,0 (22,0–28,0), что достоверно выше по сравнению с группой сравнения 15,00 (12,00–18,00) и группой контроля 8,0 (6,0–8,0) ($p_{o-с} = 0,000$, $p_{o-к} = 0,000$) (таблица 3.8; рисунок 3.15).

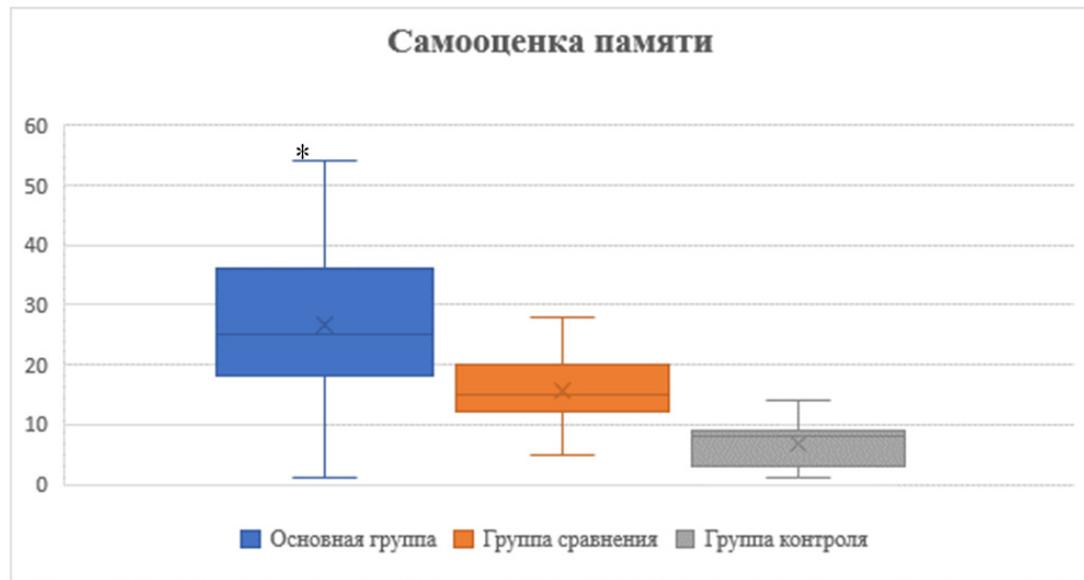


Рисунок 3.15 – Показатели шкалы самооценки памяти у пациентов с гипертензивными расстройствами в сравнении с группой здоровых беременных и группой контроля;
*сравнение средних значений по критерию Манна – Уитни ($p_{o-с,к} < 0,05$)

При ранжировании результатов по тесту самооценки памяти в группе с гипертензивными расстройствами когнитивные нарушения выявлены у 12 пациентов (таблица 3.8), что статистически значимо больше по отношению к группе сравнения ($\chi^2 = 5,2$, $P_{o-м} = 0,022$) и контроля ($\chi^2 = 5,2$, $P_{o-к} = 0,022$).

По данным шкалы MMSE, среднее значение показателей в подгруппах с гипертензивными расстройствами распределилось следующим образом: в подгруппе с хронической АГ составило 30,0 (28,0–30,0) баллов, в подгруппе с гестационной АГ 29,0 (26,0–30,0) баллов, в подгруппе с умеренной ПЭ 26,5 (25,0–30,0) балла, что в свою очередь относится к преддементным состояниям, в подгруппе с тяжелой ПЭ – 28,0 (27,0–28,0) баллов и в подгруппе преэклампсии, осложненной

HELLP-синдромом, – 27,5 (25,0–29,0) балла, что статистически значимо отличалось друг от друга при внутригрупповом сравнении по критерию Краскела – Уоллиса ($p = 0,028$) (таблица 3.9; рисунок 3.16).

Таблица 3.9 – Показатели когнитивного статуса больных с гипертензивными расстройствами по шкале MMSE

Шкала	I, n = 12 Me (Q ₁ –Q ₃) ДИ (95 %)	II, n = 13 Me (Q ₁ –Q ₃) ДИ (95 %)	III, n = 12 Me (Q ₁ –Q ₃) ДИ (95 %)	IV, n = 43 Me (Q ₁ –Q ₃) ДИ (95 %)	V, n = 10 Me (Q ₁ –Q ₃) ДИ (95 %)	VI, n = 31 Me (Q ₁ –Q ₃) ДИ (95 %)	VII, n = 31 Me (Q ₁ –Q ₃) ДИ (95 %)
MMSE	30,0 (28,0–30,0)	29,0 (26,0–30,0)	26,5 (25,0–30,0)	28,0 (27,0–28,0)	27,5 (25,0–29,0)	29,00 (29,00–30,00)	29,0 (29,0–30,0)
P-value	I–VI – 0,336 I–VII – 0,989	II–VI – 0,322 II–VII – 0,062	III–VI – 0,093 III–VII – 0,017*	IV–VI – 0,011* IV–VII – 0,000*	V–VI – 0,024* V–VII – 0,001*	I–II–III–IV–V – 0,028**	

Примечание: I – беременные с хронической АГ; II – беременные с гестационной АГ; III – беременные с умеренной ПЭ; IV – беременные с тяжелой ПЭ; V – беременные с HELLP-синдромом; VI – здоровые беременные; VII – здоровые небеременные; P* – уровень статистической значимости различий, анализ с использованием критерия Манна – Уитни; ** – Краскела – Уоллиса.

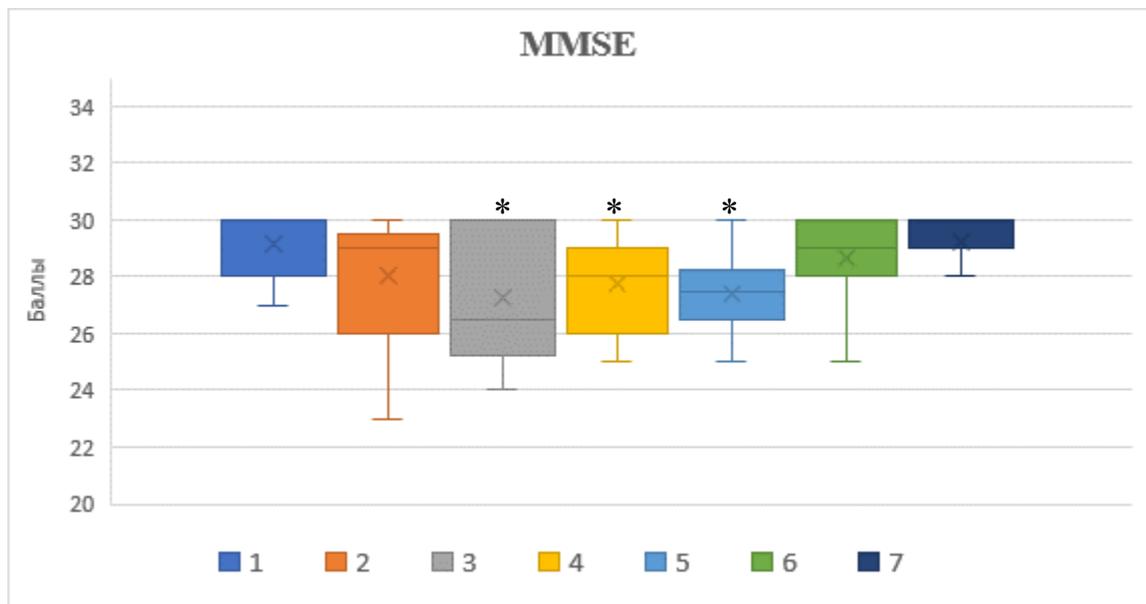


Рисунок 3.16 – Диаграмма размаха шкалы MMSE у беременных женщин с гипертензивными расстройствами и женщин группы сравнения и контроля: 1 – беременные с хронической АГ; 2 – беременные с гестационной АГ; 3 – беременные с умеренной ПЭ; 4 – беременные с тяжелой ПЭ; 5 – беременные с HELLP-синдромом; 6 – здоровые беременные; 7 – здоровые небеременные; * – сравнение средних значений по критерию Манна – Уитни ($p_{3-7}, p_{4-7}, p_{5-7} < 0,05$)

При сравнении когнитивных функций, по данным шкалы MMSE, у пациентов с умеренной ПЭ по отношению к группе контроля выявлены статистически значимые различия. В подгруппе тяжелой ПЭ и подгруппе с HELLP-синдромом статистически значимые различия выявлены как к группе сравнения, так и к группе контроля ($p_{3-7} = 0,017$; $p_{4-7} = 0,011/0,005$, $p_{5-7} = 0,024/0,008$) (см. таблицу 3.9; рисунок 3.16).

При ранжировании результатов краткой шкалы оценки психического статуса в подгруппе больных с ХАГ у 1 человека (8,3 %) было преддементное состояние, в подгруппе ГАГ у 1 пациента (7,7 %) было легкое когнитивное нарушение, у 3 человек преддементное состояние (23 %). В подгруппе умеренной ПЭ преддементное состояние выявилось у 7 человек (58,3 %), в подгруппе тяжелой ПЭ преддементное состояние было у 19 человек (44,1 %), в подгруппе ПЭ, осложненной HELLP-синдромом, – у 5 человек (50 %), остальные пациенты в группах не имели когнитивных нарушений (рисунок 3.17).

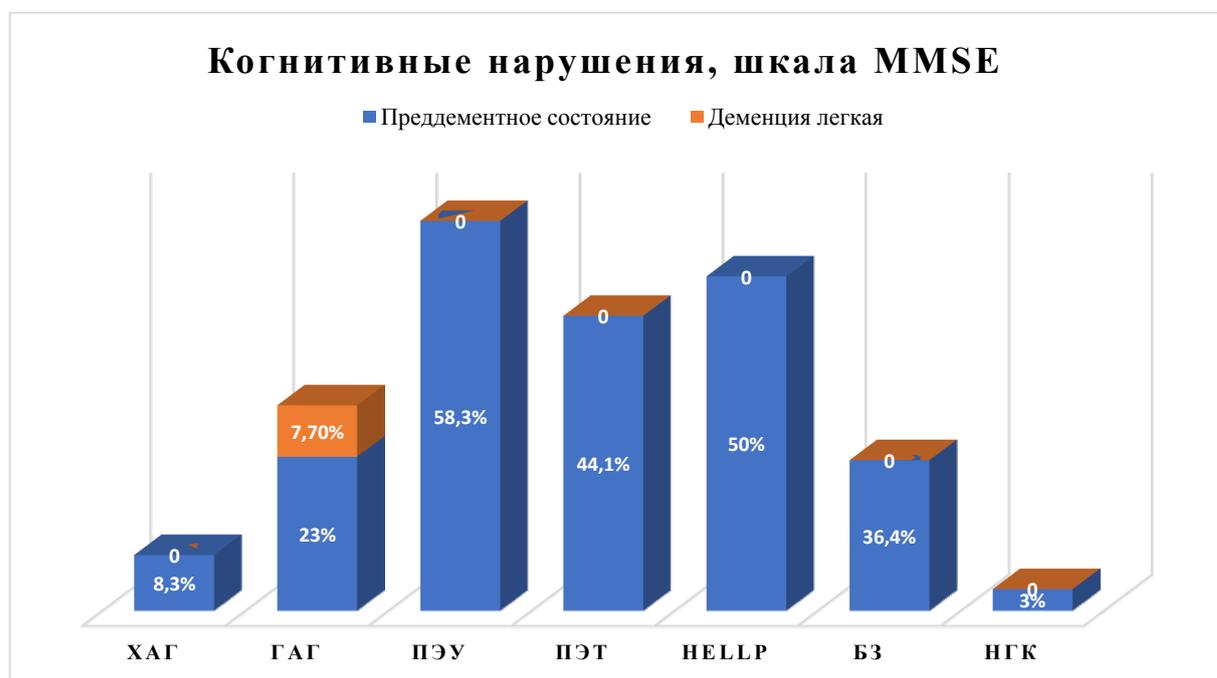


Рисунок 3.17 – Распределение когнитивных нарушений по степени тяжести в сравниваемых подгруппах: ХАГ – беременные с хронической АГ; ГАГ – беременные с гестационной АГ; ПЭУ – беременные с умеренной ПЭ; ПЭТ – беременные с тяжелой ПЭ; HELLP – беременные с HELLP-синдромом; БЗ – здоровые беременные; НГК – здоровые небеременные

Согласно данным теста самооценки памяти, среднее значение в подгруппе беременных с ХАГ составило 26,0 (10,0–32,0), с ГАГ составило 22,0 (18,0–33,0), в подгруппе с умеренной ПЭ – 25,0 (19,0–29,0), в подгруппе с тяжелой ПЭ – 28,0 (21,0–38,0), в подгруппе с HELLP-синдромом – 39,0 (17,0–44,0), что статистически значимо выше по сравнению с показателями группы сравнения – 15,00 (12,00–18,00) и контроля – 8,0 (6,0–8,0). При внутригрупповом исследовании средние значения, согласно критерию Краскела – Уоллиса, также статистически значимо различались (таблица 3.10; рисунок 3.18).

Таблица 3.10 – Показатели когнитивного статуса больных с гипертензивными расстройствами по тесту самооценки памяти

Шкала	I, n = 12 Me (Q ₁ -Q ₃) ДИ (95 %)	II, n = 13 Me (Q ₁ -Q ₃) ДИ (95 %)	III, n = 12 Me (Q ₁ -Q ₃) ДИ (95 %)	IV, n = 43 Me (Q ₁ -Q ₃) ДИ (95 %)	V, n = 10 Me (Q ₁ -Q ₃) ДИ (95 %)	VI, n = 31 Me (Q ₁ -Q ₃) ДИ (95 %)	VII, n = 31 Me (Q ₁ -Q ₃) ДИ (95 %)
Опросник «Само-оценка памяти»	26,0 (10,0–32,0)	22,0 (18,0–33,0)	25,0 (19,0–29,0)	28,0 (21,0–38,0)	39,0 (17,0–44,0)	15,00 (12,00–18,00)	8,0 (6,0–8,0)
P-value	I–VI – 0,042* I–VII – 0,000*	II–VI – 0,003* II–VII – 0,000*	III–VI – 0,001* III–VII – 0,000*	IV–VI – 0,000* IV–VII – 0,000*	V–VI – 0,000* V–VII – 0,000*	I–II–III–IV–V – 0,035**	

Примечание: I – беременные с хронической АГ; II – беременные с гестационной АГ; III – беременные с умеренной ПЭ; IV – беременные с тяжелой ПЭ; V – беременные с HELLP-синдромом; VI – здоровые беременные; VII – здоровые небеременные; P* – уровень статистической значимости различий, анализ с использованием критерия Манна – Уитни, ** – Краскела – Уоллиса.

При ранжировании результатов, по данным теста самооценки памяти, в подгруппе с тяжелой ПЭ у 8 человек, в подгруппе с HELLP-синдромом у 2, в подгруппе с хронической АГ у одного выявлены нарушения когнитивных функций. У остальных участников исследования подгруппы гипертензивных расстройств нарушений когнитивных функций по тесту самооценки памяти не обнаружено (рисунок 3.19).

Когнитивные функции в группе контроля были достаточно высокими по сравнению с группой беременных с гипертензивными расстройствами и здоровыми беременными.

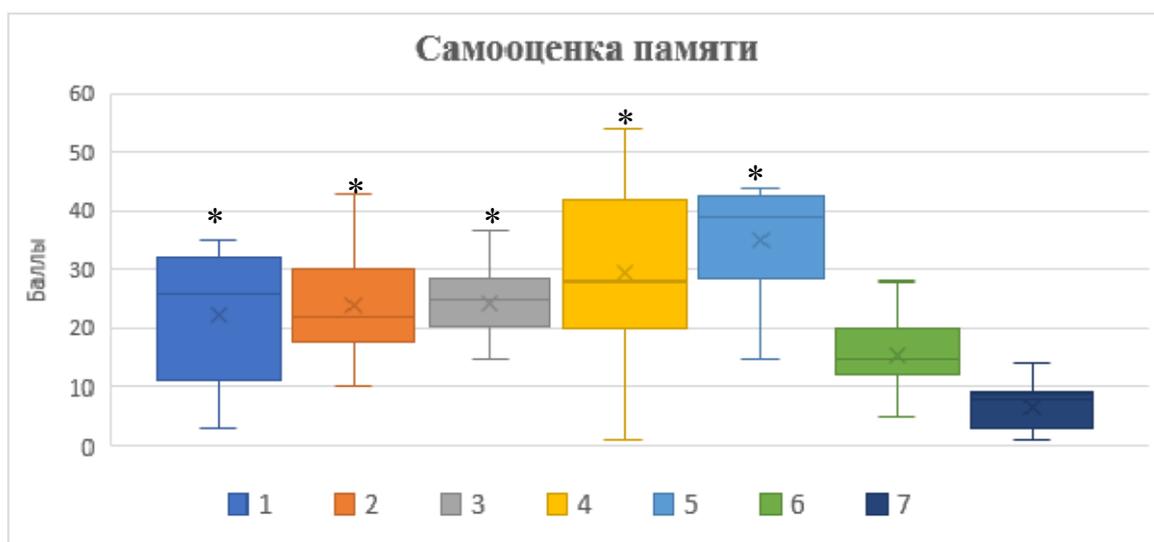


Рисунок 3.18 – Диаграмма размаха шкалы самооценки памяти у беременных женщин с гипертензивными расстройствами и женщин группы сравнения и контроля: 1 – беременные с хронической АГ; 2 – беременные с гестационной АГ; 3 – беременные с умеренной ПЭ; 4 – беременные с тяжелой ПЭ; 5 – беременные с HELLP-синдромом; 6 – здоровые беременные; 7 – здоровые небеременные; * – сравнение средних значений по критерию Манна – Уитни ($p_{1-6,7}$, $p_{2-6,7}$, $p_{3-6,7}$, $p_{4-6,7}$, $p_{5-6,7} < 0,05$)



Рисунок 3.19 – Наличие когнитивных нарушений в сравниваемых подгруппах: *ХАГ – беременные с хронической АГ; ГАГА – беременные с гестационной АГ; ПЭУ – беременные с умеренной ПЭ; ПЭТ – беременные с тяжелой ПЭ; HELLP – беременные с HELLP-синдромом; БЗ – здоровые беременные; НГК – здоровые небеременные

У беременных женщин вне зависимости от формы гипертензивных осложнений когнитивные функции достоверно снижены относительно групп сравнения и контроля. Когнитивные нарушения не выявлены у женщин с неосложненным течением беременности и родов.

3.4. Количественное содержание нейротрофического фактора исследуемых групп

При исследовании было обнаружено, что женщины с гипертензивными осложнениями отличаются достоверно более высокими значениями количественного содержания мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в сыворотке крови от группы сравнения и контроля, составив в основной группе беременных с гипертензивными расстройствами ($n = 80$) 12,4 (8,4–16,3) нг/мл (таблица 3.11; рисунок 3.20).

Таблица 3.11 – Показатели количественного содержания нейротрофического фактора сыворотки крови группы беременных с гипертензивными расстройствами, беременных и небеременных здоровых лиц

Показатель	Группа основная, $n = 80$ Me (Q_1 – Q_3) ДИ (95 %)	Группа сравнения, $n = 11$ Me (Q^1 – Q^3) ДИ (95 %)	Группа контроля, $n = 11$ Me (Q^1 – Q^3) ДИ (95 %)	<i>P</i> -value Манна – Уитни
BDNF, нг/мл	12,4 (8,4–16,3)	4,20 (3,40–5,80)	6,2 (4,6–8,9)	$P_{o-c} = 0,018^*$ $P_{o-k} = 0,004^*$ $P_{c-k} = 0,131$

Примечание: P^* – уровень статистической значимости различий, анализ с использованием критерия Манна – Уитни ($< 0,05$); P_{o-c} – достоверность при сопоставлении основной группы и группы сравнения; P_{o-k} – достоверность при сравнении основной группы и группы контроля; P_{c-k} – достоверность при сопоставлении группы сравнения и группы контроля.

Количественное содержание сывороточного BDNF в подгруппах у женщин с гипертензивными расстройствами составило: беременные с хронической АГ – 2,9 (0,0–10,5) нг/мл ($p_{1-6,7} = 0,644/0,460$), беременные с гестационной АГ – 6,8 (0,0–13,7) нг/мл ($p_{2-6,7} = 0,685/0,931$), беременные с умеренной преэклампсией – 5,8 (0,0–8,4) нг/мл ($p_{3-6,7} = 0,926/0,406$). В подгруппах беременных с тяжелой преэклампсией (16,3 (7,9–21,6) нг/мл, $p_{4-6,7} = 0,005/0,017$) и беременных с HELLP-

синдромом (20,8 (12,6–30,1) нг/мл, $p_{5-6,7} = 0,000/0,000$) показатели были значительно выше таковых в группе сравнения и контроля (таблица 3.12; рисунок 3.21).

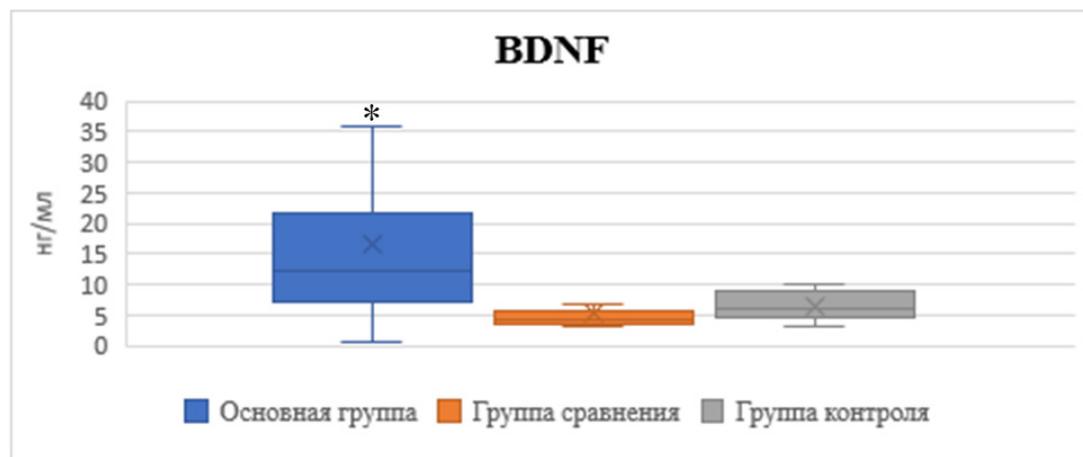


Рисунок 3.20 – Показатели BDNF у пациентов с гипертензивными расстройствами в сравнении с группой контроля и группой сравнения; *сравнение средних значений по критерию Манна – Уитни ($p_{0-c,к} < 0,05$)

Таблица 3.12 – Показатели количественного содержания нейротрофического фактора в группах сравнения

Шкала	I, n = 12 Me (Q ₁ -Q ₃) ДИ (95 %)	II, n = 13 Me (Q ₁ -Q ₃) ДИ (95 %)	III, n = 12 Me (Q ₁ -Q ₃) ДИ (95 %)	IV, n = 43 Me (Q ₁ -Q ₃) ДИ (95 %)	V, n = 10 Me (Q ₁ -Q ₃) ДИ (95 %)	VI, n = 11 Me (Q ₁ -Q ₃) ДИ (95 %)	VII, n = 11 Me (Q ₁ -Q ₃) ДИ (95 %)
BDNF (нг/мл)	2,9 (0,0–10,5)	6,8 (0,0–13,7)	5,8 (0,0–8,4)	16,3 (7,9–21,6)	20,8 (12,6–30,1)	4,20 (3,40–5,80)	6,2 (4,6–8,9)
P-value	I–VI – 0,644 I–VII – 0,460	II–VI – 0,685 II–VII – 0,931	III–VI – 0,926 III–VII – 0,406	IV–VI – 0,005* IV–VII – 0,017*	V–VI – 0,000* V–VII – 0,000*	I–II–III–IV–V – 0,000**	

Примечание: I – беременные с хронической АГ; II – беременные с гестационной АГ; III – беременные с умеренной ПЭ; IV – беременные с тяжелой ПЭ; V – беременные с HELLP-синдромом; VI – здоровые беременные; VII – здоровые небеременные; P* – уровень статистической значимости различий, анализ с использованием критерия Манна – Уитни, ** – Краскела – Уоллиса.

Полученные нами данные достоверно свидетельствуют о повышении количества BDNF в плазме крови у женщин с преэклампсией по сравнению со здоровыми беременными и небеременными женщинами. Показано, что степень изменений зависит от степени тяжести преэклампсии.

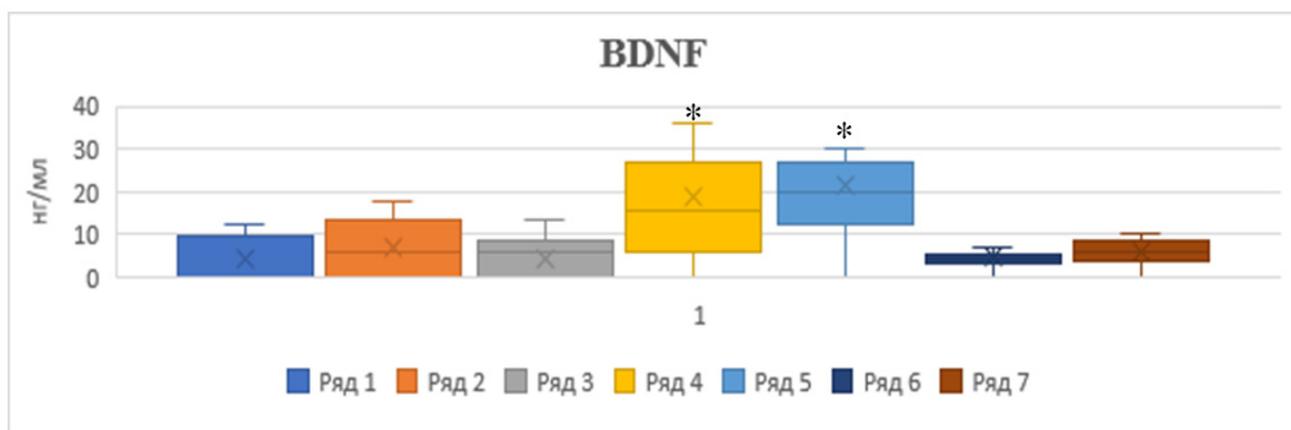


Рисунок 3.21 – Показатели BDNF у пациентов в подгруппах с гипертензивными расстройствами в сравнении с группой контроля и группой сравнения: 1 – беременные с хронической АГ; 2 – беременные с гестационной АГ; 3 – беременные с умеренной ПЭ; 4 – беременные с тяжелой ПЭ; 5 – беременные с HELLP-синдромом; 6 – здоровые беременные; 7 – здоровые небеременные; * – сравнение средних значений по критерию Манна – Уитни ($p_{4-6,7}, p_{5-6,7} < 0,05$); по критерию Краскела – Уоллиса ($p_{1-2-3-4-5} < 0,05$)

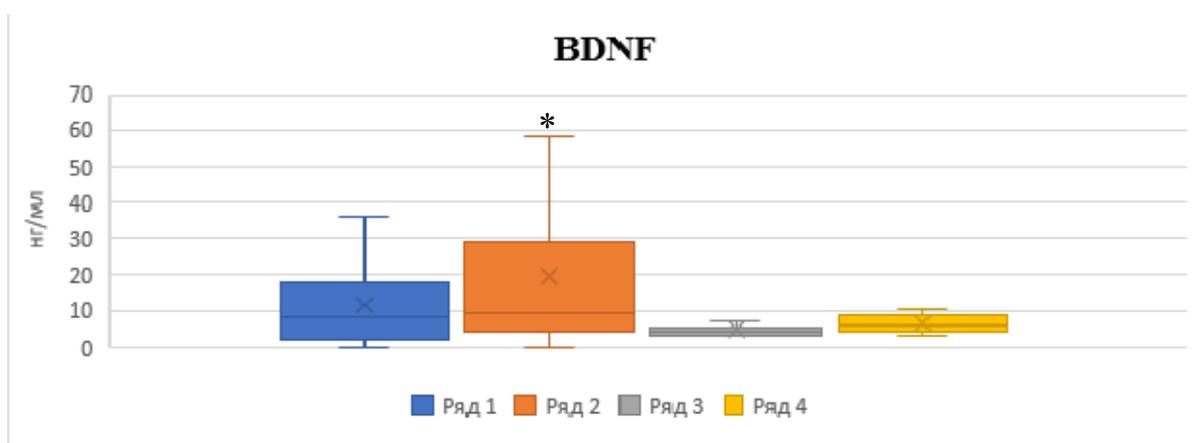


Рисунок 3.22 – Показатели BDNF у пациентов с ранней и поздней ПЭ в сопоставлении с группой сравнения и контроля: 1 – ранняя ПЭ; 2 – поздняя ПЭ; 3 – здоровые беременные; 4 – здоровые небеременные; *сравнение средних значений по критерию Манна – Уитни ($p_{2-3} < 0,034$); по критерию Краскела – Уоллиса ($p_{1-2-3-4} < 0,052$)

Таким образом, полученные нами данные позволяют использовать дополнительные методы исследования для оценки состояния пациенток с преэклампсией с целью распознавания степени тяжести этого состояния и своевременно избирать метод лечения и родоразрешения.

По уровню BDNF в сыворотке крови беременных женщин при сравнении подгрупп ранней и поздней ПЭ с группой сравнения получены значимые различия (рисунок 3.22). В нашем исследовании показано достоверное ($p = 0,034$) увеличение концентрации BDNF при поздней форме ПЭ 9,5 (5,8–25,9) по сравнению с BDNF на фоне физиологически протекающей беременности 4,2 (3,4–5,8) (таблица 3.13).

Таблица 3.13 – Показатели количественного содержания нейротрофического фактора сыворотки крови в группах ранней и поздней ПЭ и групп сравнения

Показатель	ПЭР, $n = 26$ Me (Q ₁ –Q ₃) ДИ (95 %)	ПЭП, $n = 29$ Me (Q ₁ –Q ₃) ДИ (95 %)	Группа сравнения, $n = 11$ Me (Q ₁ –Q ₃) ДИ (95 %)	Группа контроля, $n = 11$ Me (Q ₁ –Q ₃) ДИ (95 %)	P-value Манна – Уитни
BDNF, нг/мл	10,0 (6,8–16,3)	9,5 (5,8–25,9)	4,20 (3,40–5,80)	6,2 (4,6–8,9)	$P_{p-c} = 0,076/ \mathbf{0,003^{**}}$ $P_{p-k} = 0,111/ \mathbf{0,009^{**}}$ $P_{п-с} = \mathbf{0,034/ 0,003^{**}}$ $P_{п-к} = 0,130/ \mathbf{0,005^{**}}$

Примечание: ПЭУ – умеренная преэклампсия; ПЭТ – тяжелая преэклампсия; P^* – уровень статистической значимости различий, анализ с использованием критерия Манна – Уитни ($<0,05$); P^{**} – достоверность по t -критерию Стьюдента ($< 0,05$), $P_{y-c,k}$ – достоверность при сопоставлении умеренной ПЭ с группой сравнения и контроля, $P_{y-c,k}$ – достоверность при сопоставлении тяжелой ПЭ с группой сравнения и контроля.

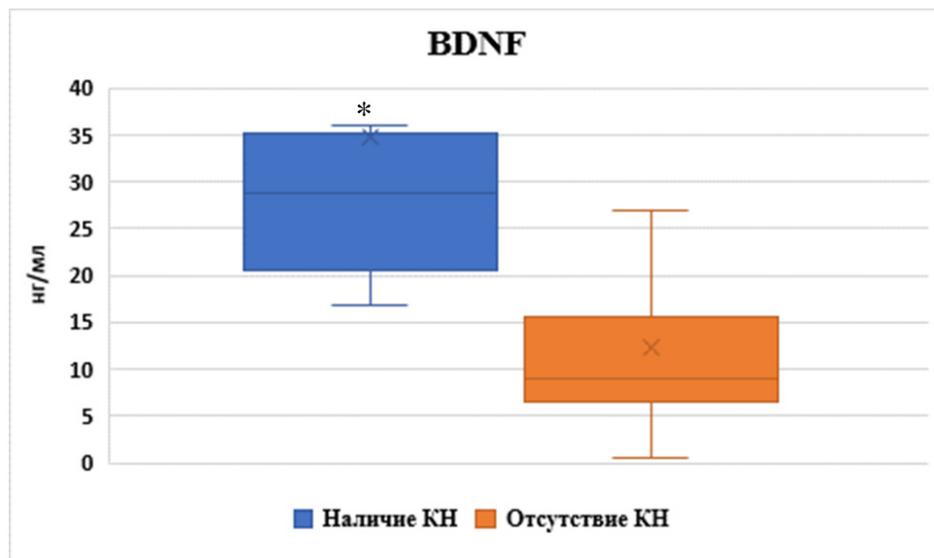


Рисунок 3.23 – Количественные показатели BDNF (нг/мл) у пациентов с гипертензивными расстройствами с наличием когнитивных нарушений по самоопроснику МакНейра-Кана: *сравнение средних значений по критерию Манна – Уитни ($p_{o-c,k} < 0,05$)

При внутригрупповом анализе основной группы выявлено достоверное ($p = 0,000$) повышение BDNF по самоопроснику МакНейра – Кана (McNair & Kahn) у пациентов с когнитивными расстройствами (28,8 (20,0–36,0)), чем без таковых (8,9 (6,8–13,7)) (рисунок 3.23). При внутригрупповом сравнительном анализе при наличии и отсутствии когнитивных нарушений по шкале MMSE, наличии и отсутствии эмоциональных нарушений по шкалам Бека, CES-D достоверных различий не получено.

Делая вывод, следует констатировать, что последующее развитие тяжелой ПЭ и ее осложнений сопровождается повышением уровня нейротрофического мозгового фактора в сыворотке крови. Так, уровень BDNF у беременных в подгруппе тяжелой ПЭ возрастал в 3,8 раза (16,3 (7,9–21,6)), в подгруппе преэклампсии, осложненной HELLP-синдромом, – в 5 раз (20,8 (12,6–30,1)) по сравнению с физиологически протекающей беременностью – 4,20 (3,40–5,80) ($p = 0,005/0,000$). Интересный факт получен при внутригрупповом сравнении, оказалось, что у женщин с гипертензивными расстройствами с наличием когнитивных нарушений по опроснику самооценки памяти МакНейра – Кана (McNair & Kahn) уровень сывороточного BDNF значительно повышается. Подобных исследований ранее проведено не было, мы их получили впервые. Результаты показывают диагностическую ценность определения количественного уровня BDNF в сыворотке крови с целью ранней диагностики ПЭ и ее осложнений.

3.5. Модель прогнозирования риска развития тяжелых осложнений преэклампсии

Способ прогнозирования заключается в определении концентрации в сыворотке крови мозгового нейротрофического фактора (BDNF) при помощи ИФА у женщин с гипертензивными расстройствами. При его значении, равном 11,1 нг/мл или более, прогнозируется высокий риск развития тяжелого осложнения преэклампсии – HELLP-синдрома.

Примеры конкретного выполнения

Пример 1. Беременная К-а, 25 лет. При опросе на снижение памяти, внимания не жалуется. Встала на учет в ЖК по поводу беременности в 10 недель. На-

стоящая беременность первая, предстоят первые роды. Соматическая патология: отрицает. Гинекологические заболевания: дисплазия шейки матки. ИМТ – 21 кг/м². Течение текущей беременности: в 12 недель – неспецифический вагинит (санация). В 22 недели – бессимптомная бактериурия (Канефрон), 25-я неделя – ОРВИ (легкое течение, без подъема температуры, прием виферона). На роды поступила в 38 недель в акушерский стационар III уровня с диагнозом: I период I срочных родов. Роды *per vias naturales*. Родилась живая доношенная девочка весом 2 кг 910 г, длиной 49 см, по шкале Апгар 7/9 баллов. Общая кровопотеря составила около 200 мл. Послеродовый период без осложнений. Родильница в удовлетворительном состоянии выписана из стационара. При дополнительном исследовании психического и эмоционального статуса на 1-й день поступления выявлено: краткая шкала оценки психического статуса (MMSE) – 28 баллов (нет нарушений когнитивной функции), уровень депрессии по шкале Бека – 5 баллов (отсутствие депрессии), опросник самооценки памяти – 25 баллов (нет нарушений когнитивной функции), шкала-опросник CES-D – 14 баллов (нет депрессии), шкала реактивной тревожности Спилбергера – Ханина – 34 балла (умеренная), шкала личностной тревожности – 33 балла (умеренная).

Заключительный диагноз:

Основной: роды 1-е срочные.

Вмешательства: Эпизиотомия. Швы.

Исследование методом ИФА количественного содержания BDNF сыворотки крови у пациентки составило 3,7 нг/мл, что свидетельствует о нормальном течении беременности, родов и отсутствии когнитивных и эмоциональных нарушений на момент обследования.

Пример 2. Беременная Т-о, 37 лет. При опросе предъявляет жалобы на раздражительность, забывчивость, нарушение внимания. Встала на учет в женской консультации по поводу беременности в 5–6 недель. В анамнезе редкие ОРВИ. Данная беременность третья, роды предстоят вторые. 1-я – замершая в 7–8 недель; 2-я – срочные роды в 39 недель, без особенностей. Гинекологический анамнез: множественная миома матки, апоплексия яичника слева. С ранних сроков принимала фолиевую кислоту 400 мг, утрожестан 200 мг. ИМТ 38 кг/м²; АД исходное 110/80 мм рт. ст. При обследовании в первом триместре в общем анализе крови

лейкоцитов – $3,6 \cdot 10^9/\text{л}$, гемоглобин – 107 г/л, тромбоциты – 320 тыс. В 37 недель установлен диагноз: внутрипеченочный холестаз беременных.

На роды поступила в 38 недель в акушерский стационар III уровня с диагнозом: I период II срочных родов. Холестатический гепатоз беременных. Гестационный сахарный диабет, скорректированный диетой. Многоводие. Крупный плод. Миома матки. Экстренно родоразрешена путем кесарева сечения. Родилась живая доношенная девочка весом 4 кг 360 г, длиной 54 см, по шкале Апгар 8/9 баллов. Общая кровопотеря составила 400 мл. Максимальное повышение АД в родах (интраоперационно) – 150/100 мм рт. ст., белок в моче – 0,74 г/л. Клинические анализы в динамике: гемоглобин 107 г/л; тромбоциты $320 \cdot 10^9/\text{л}$; АЛТ – 78–200 Ед/л; АсАТ – 46–126 Ед/л; АЛТ – 470–510, креатинин 70–101 мкмоль/л; мочевины 2,2–4,5 ммоль/л. Диагностирован послеродовый HELLP-синдром, начата почасовая магниевая терапия, курс дексаметазона по схеме.

При дополнительном исследовании психического и эмоционального статуса на 1-й день поступления выявлено: краткая шкала оценки психического статуса (MMSE) – 27 баллов (умеренные когнитивные нарушения), уровень депрессии по шкале Бека – 8 баллов (отсутствие депрессии), опросник самооценки памяти – 39 баллов (отсутствие когнитивных нарушений), шкала-опросник CES-D – 9 баллов (норма), шкала реактивной тревожности Спилбергера – Ханина – 42 балла (высокая), шкала личностной тревожности – 40 баллов (низкая).

Заключительный диагноз:

Основной: роды 2-е срочные в сроке 38 недель. Осложненный гинекологический анамнез.

Осложнения: преэклампсия тяжелой степени. HELLP-синдром. Гестационный сахарный диабет, скорректированный диетой. Внутрипеченочный холестаз. Слабость родовой деятельности. Выход мекония в околоплодные воды. Многоводие. Крупный плод. Когнитивные нарушения умеренной степени.

Сопутствующие: миопический астигматизм. Ожирение 2-й степени.

Вмешательства: Лапаротомия по Джозел – Кохену. Экстренное кесарево сечение в нижнем сегменте.

Исследование методом ИФА количественного содержания BDNF сыворотки крови у больной составило 30,1 нг/мл, что свидетельствует о появлении тяжелого осложнения преэклампсии – HELLP-синдрома.

Пример 3. Беременная Ш-а, 29 лет. При осмотре беспокойна, жалуется на нарушение памяти, трудности с запоминанием информации при чтении и необходимости пересказа текста, расстройство концентрации внимания. Встала на учет по поводу беременности в 7 недель. Данная беременность первая, при помощи экстракорпорального оплодотворения, предстоят первые роды. Гинекологический анамнез: синдром поликистозных яичников, аденомиоз, бесплодие 9 лет. Соматическая патология: отрицает. С ранних сроков принимала йодомарин, фолиевую кислоту, утрожестан, эстрожель, клексан. ИМТ исх. 27,6 кг/м² (избыточная масса тела); АД исходное 110/70 мм рт. ст. Течение беременности: в 10 недель – угроза выкидыша, ранний токсикоз, назначен курантил, комплекс витаминов «Компливит». В 23–24 недели ОРВИ, отеки нижних конечностей, назначен канефрон. В 32 недели по УЗИ выявлен синдром задержки роста плода (СЗРП), нарушение пуповинного кровотока, назначен Актовегин. В 32–33 недели госпитализирована в акушерский стационар III уровня с диагнозом: Беременность 32–33 недели. Осложненный гинекологический анамнез. Экстракорпоральное оплодотворение. Преэклампсия тяжелой степени. Плацентарные нарушения. Синдром задержки роста плода. Жалобы на периодические головные боли, повышение АД до 160/100 мм рт. ст., АД при поступлении 110/70 мм рт. ст. Белок в моче 1,06 г/л. Родоразрешена путем кесарева сечения на 4-е сутки, ввиду ухудшения состояния. Появились боль в эпигастральной области, тошнота, потемнение в глазах. АД 160/100 мм рт. ст. Белок в моче – 0,3 г/л; гемоглобин – 109 г/л; тромбоциты – $(165-86) \cdot 10^9$ /л; АлАТ – 34 Ед/л; АсАТ – 30 Ед/л; ЛДГ – 609, креатинин 87 мкмоль/л, мочевины 5 ммоль/л. Родилась живая недоношенная девочка весом 1466 г, длиной 40 см, по шкале Апгар 7/8 баллов. Общая кровопотеря составила 400 мл. Перевод в реанимационное отделение.

Заключительный диагноз:

Основной: Роды 1-е преждевременные, в сроке 32–33 недели. Осложненный гинекологический анамнез. Экстракорпоральное оплодотворение.

Осложнения: преэклампсия тяжелой степени. Плацентарные нарушения. Синдром задержки роста плода.

Оперативные вмешательства: лапаротомия по Джоэл-Кохену. Экстренное кесарево сечение в нижнем сегменте.

При дополнительном исследовании психического и эмоционального статуса на 1-й день поступления выявлено: краткая шкала оценки психического статуса (MMSE) – 25 баллов (преддементное когнитивное нарушение), уровень депрессии по шкале Бека – 10 баллов (легкая депрессия), опросник самооценки памяти – 54 балла (нарушение когнитивной функции), шкала-опросник CES-D – 27 баллов (средней степени депрессия), шкала реактивной тревожности Спилбергера – Ханина – 53 балла (высокая), шкала личностной тревожности – 51 балл (высокая). Исследование количественного содержания BDNF сыворотки крови у пациентки составило 16,3 нг/мл.

Таким образом, использование предлагаемого способа позволяет прогнозировать развитие тяжелых осложнений преэклампсии, а именно HELLP-синдрома.

3.6. Модель диагностики когнитивных нарушений при беременности с гипертензивными осложнениями

Сущность способа в том, что в сыворотке крови методом ИФА у беременной женщины с гипертензивными нарушениями определяют концентрацию нейротрофического фактора мозга (BDNF). При количественном значении нейротрофического фактора мозга (BDNF), равном или выше 16,3 нг/мл, диагностируют когнитивные нарушения, а при значении показателя ниже 16,3 нг/мл – низкий риск развития когнитивных нарушений.

Примеры конкретного выполнения

Пример 1. Беременная Л-а, 27 лет. При опросе на память, внимание не жалоб не предъявляет. Встала на учет в ЖК по поводу беременности в 6–7 недель. Данная беременность вторая, предстоят вторые роды. Первые роды в 2017 году самостоятельные, преждевременные в сроке 36 недель, родилась девочка весом 2220 г, роды без особенностей. Гинекологический анамнез: дисплазия шейки мат-

ки (нелеченая). Соматическая патология: отрицает. С ранних сроков принимала йодомарин, витаминный комплекс «Элевит». ИМТ исходящий 21 кг/м^2 ; АД исходное 100/60 мм рт. ст. В 38 недель госпитализирована в акушерский стационар III уровня с диагнозом: 1-й период 2-х срочных родов в сроке 38 недель. Осложненный акушерский анамнез. Аутоиммунный тиреоидит. Эутиреоз. Жалобы на регулярные схватки. Роды *per vias naturales*. Родился живой доношенный мальчик весом 3210 г, длиной 52 см, по шкале Апгар 8/9 баллов. Общая кровопотеря составила 100 мл. Послеродовый период без особенностей.

Заключительный диагноз:

Основной: роды 2-е срочные в сроке 38 недель. Отягощенный акушерский анамнез. Аутоиммунный тиреоидит. Эутиреоз.

При дополнительном исследовании психического и эмоционального статуса на 1-й день поступления выявлено: краткая шкала оценки психического статуса (MMSE) – 30 баллов (нет нарушений когнитивной функции), уровень депрессии по шкале Бека – 3 балла (отсутствие депрессии), опросник самооценки памяти – 15 баллов (нет нарушений когнитивной функции), шкала-опросник CES-D – 4 балла (нет депрессии), шкала реактивной тревожности Спилбергера – Ханина – 31 балл (умеренная), шкала личностной тревожности – 36 баллов (умеренная).

Исследование количественного содержания BDNF методом ИФА сыворотки крови у пациентки составило 3,4 нг/мл, что указывает на отсутствие когнитивных нарушений.

Пример 2. Беременная В., 34 года. Отмечает снижение памяти с первого триместра беременности, забывчивость, перепады настроения, со второго триместра нарушения внимания, плохой сон. Встала на учет по поводу беременности в 11–12 недель. Данная беременность четвертая, предстоят третьи роды. Гинекологический анамнез: хронический эндометрит. Соматическая патология: хронический пиелонефрит. С ранних сроков принимала поливитамины для беременных. ИМТ исх. 26 кг/м^2 (избыточная масса тела). АД исходное 120/80 мм рт. ст. Лабораторные данные в ЖК: гемоглобин 126 г/л; тромбоциты 175 тыс.; АлАТ – 5 Ед/л; АсАТ – 8 Ед/л; ЛДГ – 480; креатинин – 54 мкмоль/л; мочевины – 2,2 ммоль/л. Течение беременности: в 26 недель зафиксировано повышение АД до 130/90 мм рт. ст., назна-

чен Метилдопа. В 28 недель – подъем АД до 140/80 мм рт. ст., выставлен диагноз: гестационная артериальная гипертензия. В 31 неделю госпитализирована в акушерский стационар III уровня с диагнозом: Беременность 31 нед. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез. Преэклампсия тяжелой степени. HELLP-синдром. Жалобы на ноющую боль в эпигастральной области. АД при поступлении 170/100 мм рт. ст. Белок в моче 2,7 г/л. Родоразрешена экстренно, путем кесарева сечения, ввиду ухудшения состояния. Лабораторные анализы в динамике: гемоглобин 115 г/л; тромбоциты 99–46 тыс.; АлАТ – 415–533 Ед/л; АсАТ – 426–396 Ед/л; ЛДГ – 2670–4760, креатинин 78–85 мкмоль/л; мочевины 8–7 ммоль/л. Родился живой недоношенный мальчик весом 1559 г, длиной 44 см, по шкале Апгар 7/8 баллов. Общая кровопотеря составила 400 мл. Перевод в реанимационное отделение.

Заключительный диагноз:

Основной: роды 3-е преждевременные, в сроке 31 неделя. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез.

Осложнения: преэклампсия тяжелой степени. HELLP-синдром.

Вмешательства: лапаротомия по Джоэл – Кохену. Экстренное кесарево сечение в нижнем сегменте.

При дополнительном исследовании психического и эмоционального статуса на 1-й день поступления выявлено: краткая шкала оценки психического статуса (MMSE) – 25 баллов (преддементное когнитивное нарушение), уровень депрессии по шкале Бека – 10 баллов (легкая депрессия), опросник самооценки памяти – 44 балла (нарушение когнитивной функции), шкала-опросник CES-D – 20 баллов (легкая депрессия), шкала реактивной тревожности Спилбергера – Ханина – 42 балла (умеренная), шкала личностной тревожности – 46 баллов (высокая).

Исследование количественного содержания BDNF сыворотки крови у пациентки составило 18 нг/мл, что подтверждает наличие когнитивных нарушений.

Таким образом, использование предлагаемого способа позволяет своевременно диагностировать когнитивные нарушения при беременности, осложненной гипертензивными расстройствами.

Данные о патентных исследованиях приведены в приложениях 6 и 7.

Глава 4. КОРРЕЛЯЦИОННЫЙ И ROC-АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ, ЭМОЦИОНАЛЬНЫХ, КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ И НЕЙРОТРОФИЧЕСКОГО ФАКТОРА (BDNF) У БЕРЕМЕННЫХ С ГИПЕРТЕНЗИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

4.1. Корреляционные связи клинико-лабораторных показателей в группе беременных с гипертензивными расстройствами

При проведении корреляционного анализа в группе с гипертензивными расстройствами при беременности выявлена положительная связь степени депрессии по шкале Бека с биохимическими показателями крови: с белком ($r = 0,274$, $p = 0,0089$), глюкозой ($r = 0,271$, $p = 0,0096$), мочевиной ($r = 0,247$, $p = 0,0188$), креатинином ($r = 0,263$, $p = 0,0122$), билирубином ($r = \mathbf{0,306}$, $p = 0,0034$), лактатдегидрогеназой ($r = \mathbf{0,344}$, $p = 0,0009$) (рисунок 4.1).

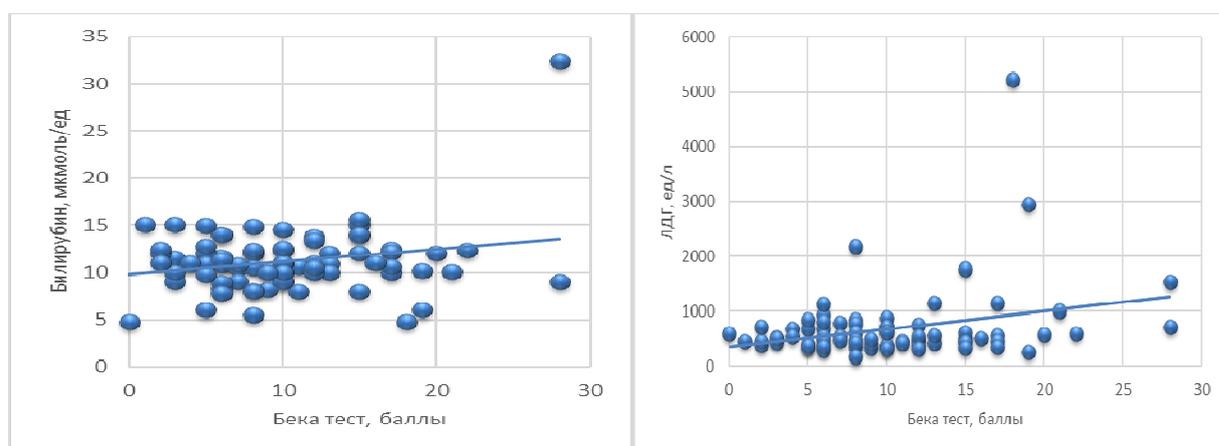


Рисунок 4.1 – Корреляционная связь результатов теста Бека с билирубином, лактатдегидрогеназой

Проведенный корреляционный анализ выявил прямую зависимость количества баллов CES-D от уровня гемоглобина (Hb) ($r = \mathbf{0,344}$, $p = 0,0009$) (рисунок 4.2).

Также были установлены статистически значимые прямые корреляционные связи шкалы CES-D со шкалой Бека ($r = 0,499$; $p = 0,0000$), с реактивной ($0,358$, $p = 0,0005$) и личностной тревожностью ($0,613$, $p = 0,0000$). Все выявленные связи имели заметную тесноту по шкале Чеддока (рисунок 4.3).

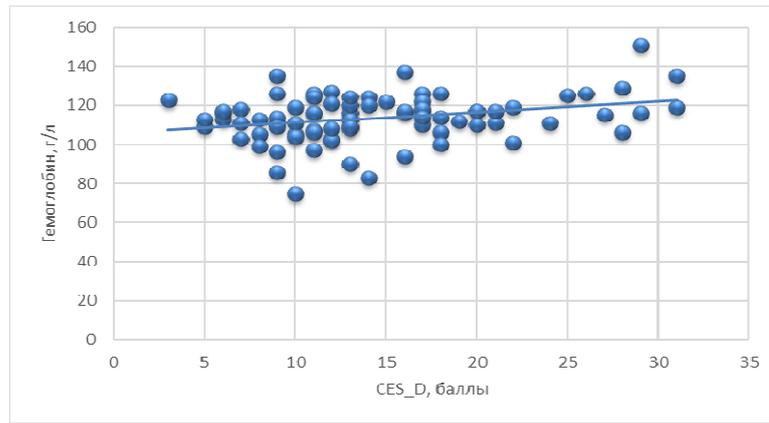


Рисунок 4.2 – Корреляционная связь результатов теста CES-D с количеством гемоглобинов

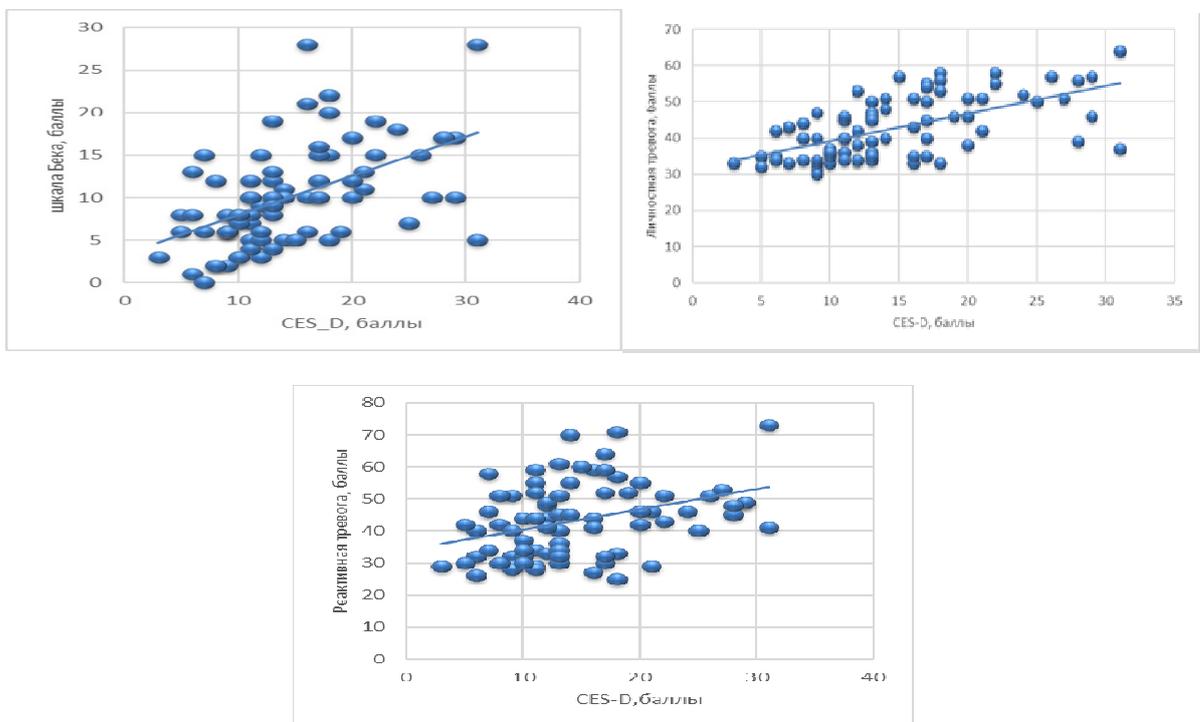


Рисунок 4.3 – Корреляционная зависимость между нейропсихологическими тестами в группе беременных с гипертензивными расстройствами

Обнаружена положительная корреляционная связь результатов шкалы Бека со степенью реактивной ($r = 0,421$, $p = 0,0000$) и личностной тревожности ($r = 0,485$, $p = 0,0000$) в группе беременных с гипертензивными расстройствами (таблица 4.1; рисунок 4.4).

При проведении корреляционного анализа в группе с гипертензивными расстройствами при беременности выявлено, что уровень шкалы MMSE имеет об-

ратную зависимость от показателя шкалы самооценки памяти ($r = -0,381$, $p = 0,0002$) (рисунок 4.5).

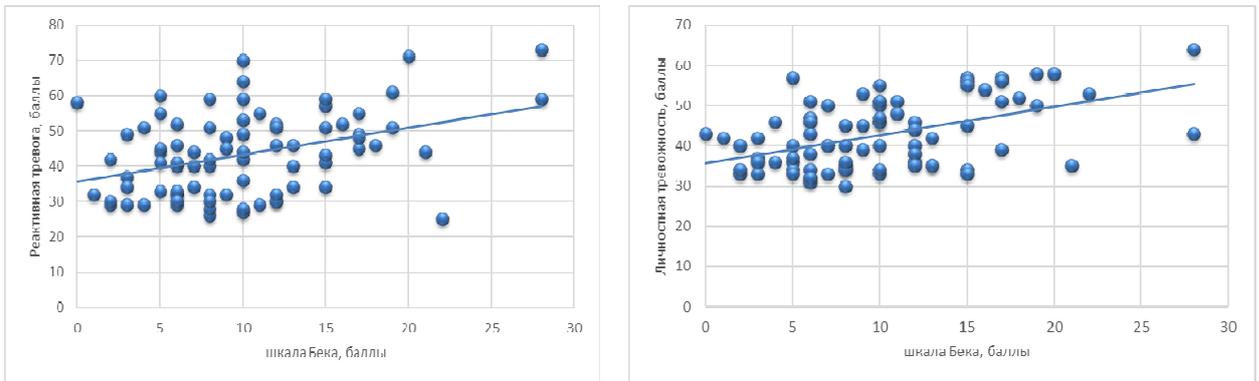


Рисунок 4.4 – Корреляционная зависимость между нейропсихологическими тестами в группе беременных с гипертензивными расстройствами

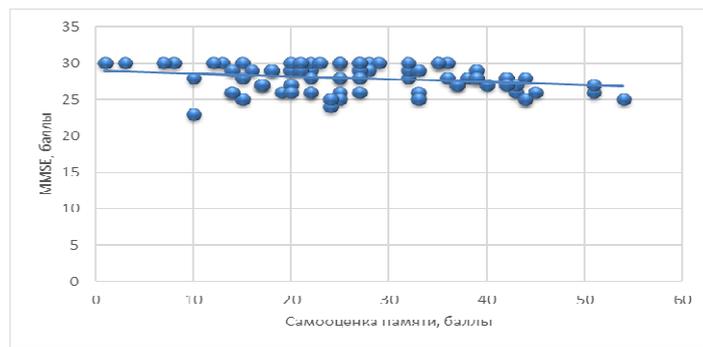


Рисунок 4.5 – Корреляционная зависимость между нейропсихологическими тестами в группе беременных с гипертензивными расстройствами

Проведенный корреляционный анализ выявил слабую положительную связь реактивной тревожности по шкале Спилбергера – Ханина с белком крови ($r = 0,297$, $p = 0,0045$), глюкозой ($r = 0,263$, $p = 0,0121$) аспаратаминоотрансферазой ($r = 0,269$, $p = 0,0103$), лактатдегидрогеназой ($r = 0,239$, $p = 0,0232$), и умеренную отрицательную связь с уровнем тромбоцитов ($r = -0,318$, $p = 0,0022$) и сроком гестации ($r = -0,326$, $p = 0,0017$) в группе беременных с гипертензивными расстройствами (рисунок 4.6). При проведении корреляционного анализа личностной тревожности с различными факторами значимых корреляций не выявлено.

При корреляционном анализе теста MMSE с различными факторами значимых связей не выявлено.

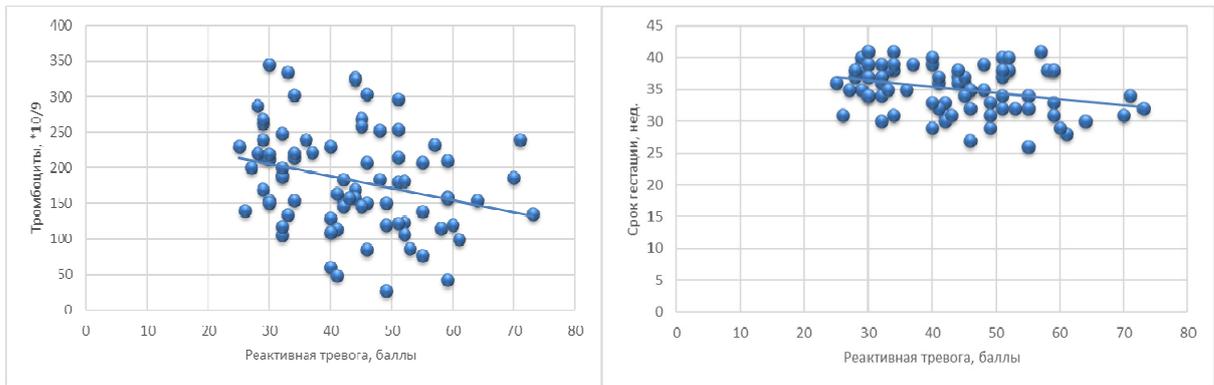


Рисунок 4.6 – Корреляционная связь реактивной тревожности по тесту Спилбергера – Ханина с уровнем количества тромбоцитов и сроком гестации

При проведении корреляционного анализа в группе с гипертензивными расстройствами при беременности выявлена положительная значимая связь результатов шкалы самооценки памяти с количеством АЛТ ($r = 0,327$, $p = 0,0017$), АСТ ($r = 0,328$, $p = 0,0016$) (рисунок 4.7).

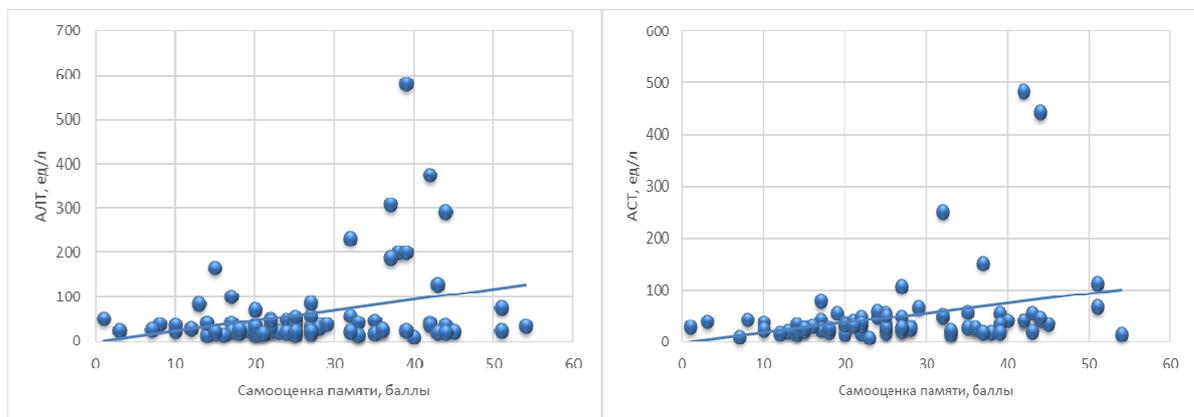


Рисунок 4.7 – Корреляция теста самооценки памяти с аланинаминотрансферазой и аспаратаминотрансферазой

При корреляционном анализе в группе с гипертензивными расстройствами были установлены статистически значимые прямые корреляционные связи BDNF с билирубином ($r = 0,385$; $p = 0,0002$), аспаратаминотрансферазой ($r = 0,244$, $p = 0,0203$), лактатдегидрогеназой ($r = 0,244$, $p = 0,0205$), активированным парциальным тромбопластиновым временем (АПТВ) ($r = 0,331$, $p = 0,0027$). Все выявленные связи имели заметную тесноту по шкале Чеддока (рисунки 4.8, 4.9).

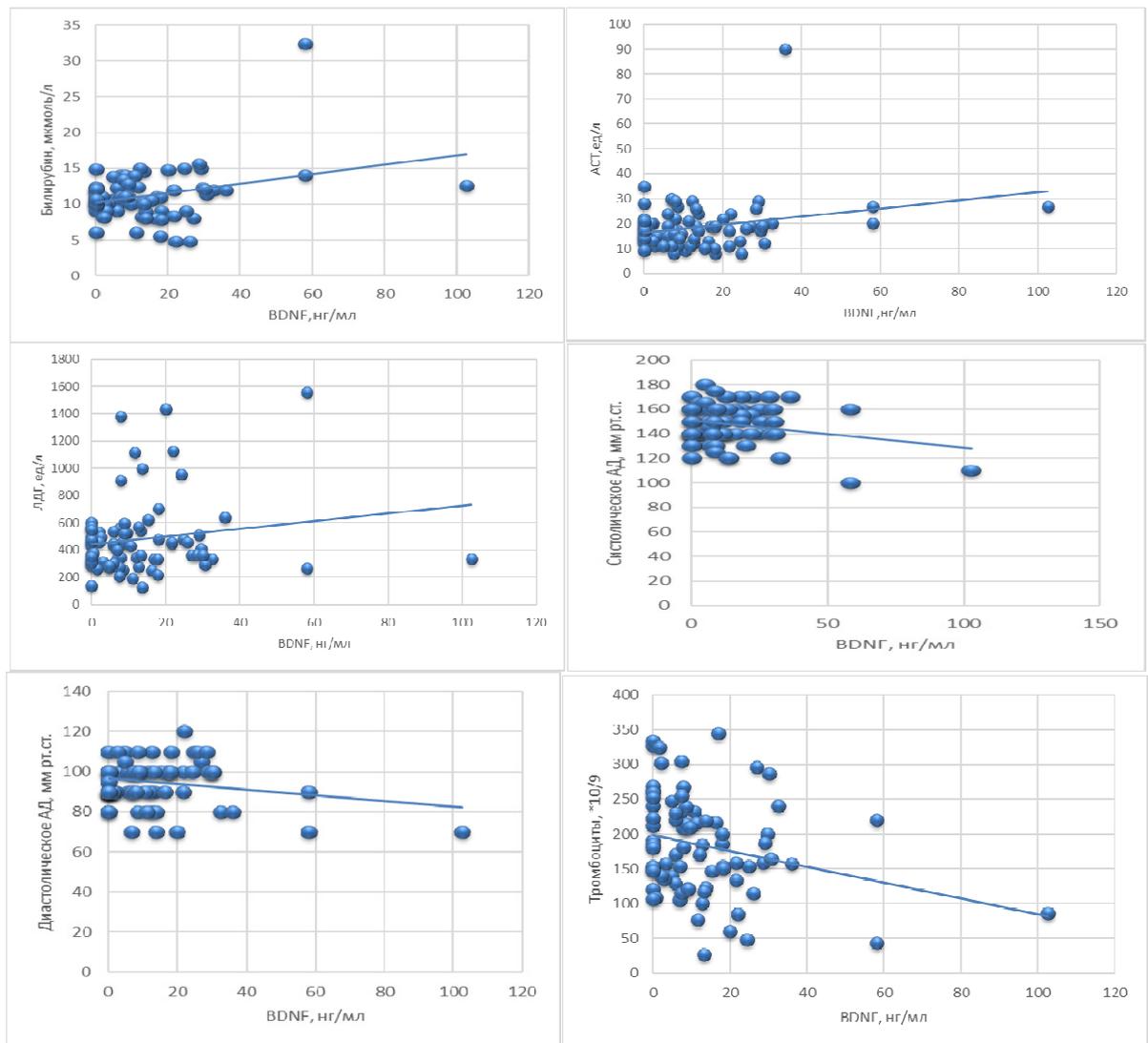


Рисунок 4.8 – Корреляция BDNF с различными факторами

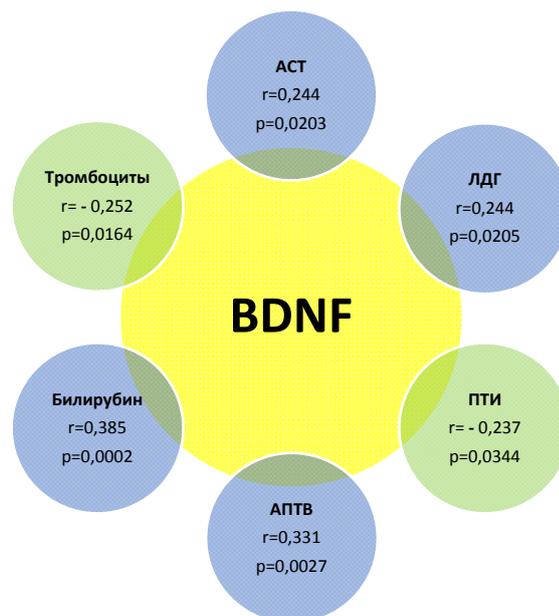


Рисунок 4.9 – Корреляционная зависимость мозгового нейротрофического фактора (BDNF) с лабораторными данными

Таким образом, уровень BDNF коррелирует с тяжестью клинического течения преэклампсии и клинико-лабораторными показателями.

Выявлена статистически значимая прямая корреляционная связь BDNF с опросником самооценки памяти ($r = 0,628$; $p = 0,0000$) и слабая обратная связь с краткой шкалой оценки психического статуса (MMSE) ($r = -0,265$; $p = 0,0116$). Выявленные связи имели заметную тесноту по шкале Чеддока (таблица 4.1; рисунок 4.10).

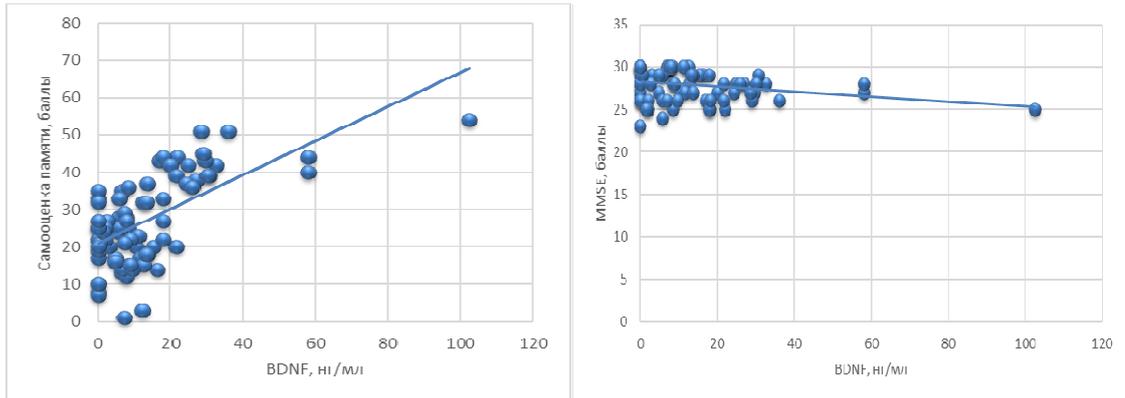


Рисунок 4.10 – Корреляционная зависимость между количеством BDNF и результатами опросника самооценки памяти

Таблица 4.1 – Корреляционный анализ в группе беременных с гипертензивными расстройствами

"КОРР"	Корреляционная матрица							R	Красный шрифт - отрицательные значения
	Переменные:							p	Полужирный шрифт $-0,3 \leq R \leq +0,3$
								Зелёный полужирный шрифт - $p < 0,05$	
№	MMSE	УКР 0-НЕТ 1-ДА	Шкала Бека	Самооценка памяти	КН 0-нет 1-да	CES-D	реакция тревожности	тревожная тревога	
УКР 0-НЕТ 1-ДА	-0,861 0,0000								
Шкала Бека	0,034 0,7501	0,063 0,5545							
Самооценка памяти	-0,291 0,0053	0,231 0,0288	0,211 0,0464						
КН 0-нет 1-да	-0,381 0,0002	0,365 0,0004	0,022 0,8394	0,660 0,0000					
CES-D	0,035 0,7415	-0,039 0,7125	0,499 0,0000	0,248 0,0187	0,103 0,3322				
Реакт тревога	-0,013 0,9008	0,037 0,7268	0,421 0,0000	0,075 0,4794	-0,083 0,4362	0,358 0,0005			
Личн тревога	-0,022 0,8341	-0,023 0,8275	0,485 0,0000	0,123 0,2495	-0,010 0,9248	0,613 0,0000	0,651 0,0000		
Рез-т BDNF	-0,265 0,0116	0,213 0,0436	0,196 0,0637	0,628 0,0000	0,503 0,0000	0,080 0,4542	0,097 0,3625	0,054 0,6122	

Полученные в работе данные свидетельствуют о повышении нейротрофического фактора в сыворотке периферической крови пациенток с гипертензивными

расстройствами при нарастании тяжести этих состояний, что, на наш взгляд, может служить индикатором нарастающей полиорганной недостаточности.

С учетом полученных результатов можно утверждать, что тяжесть преэклампсии и ее осложнений сопровождается дестабилизацией эмоционального и когнитивного статуса, а также значимым повышением концентрации мозгового нейротрофического фактора в сыворотке крови.

4.2. ROC-анализ и прогнозирование осложнений или диагностическое значение нейротрофина (BDNF) при гипертензивных расстройствах у беременных

Последующим этапом нашего исследования явился ROC-анализ предиктивной значимости мозгового нейротрофического фактора (BDNF) как маркера гипертензивных расстройств.

С целью установления пороговых величин BDNF для прогнозирования развития гипертензивных расстройств был проведен ROC-анализ. Прогностические модели представлены в виде ROC-кривых.

Так как при сравнении концентрации BDNF в сыворотке крови нами получены достоверные отличия между двумя данными подгруппами, был проведен ROC-анализ с целью определения пороговой величины BDNF (cut-off) для прогнозирования течения тяжелой ПЭ.

ROC-кривая изображает зависимость частоты положительных результатов (чувствительность) от частоты ложноположительных (специфичность).

Проведенный ROC-анализ выявил, что показатель относительного количественного содержания BDNF в венозной крови у беременных является диагностическим критерием наличия тяжелой ПЭ (рисунки 4.11, 4.12). Риск данного состояния статистически значимо повышается при количестве мозгового нейротрофического фактора (BDNF) более 6,8 нг/мл ($p < 0,0001$). Специфичность метода составляет 90,9 %, чувствительность – 72,09 %, AUC 0,777.

В то же время анализ ROC-кривой беременных с умеренной преэклампсией по сравнению со здоровыми беременными не выявил статистически значимых показателей ($p = 0,5457$) (рисунок 4.13).

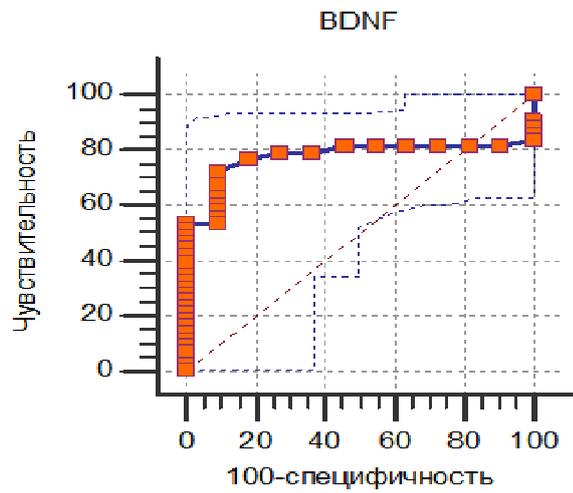


Рисунок 4.11 – ROC-кривая предиктивной ценности BDNF в диагностике тяжелой преэклампсии

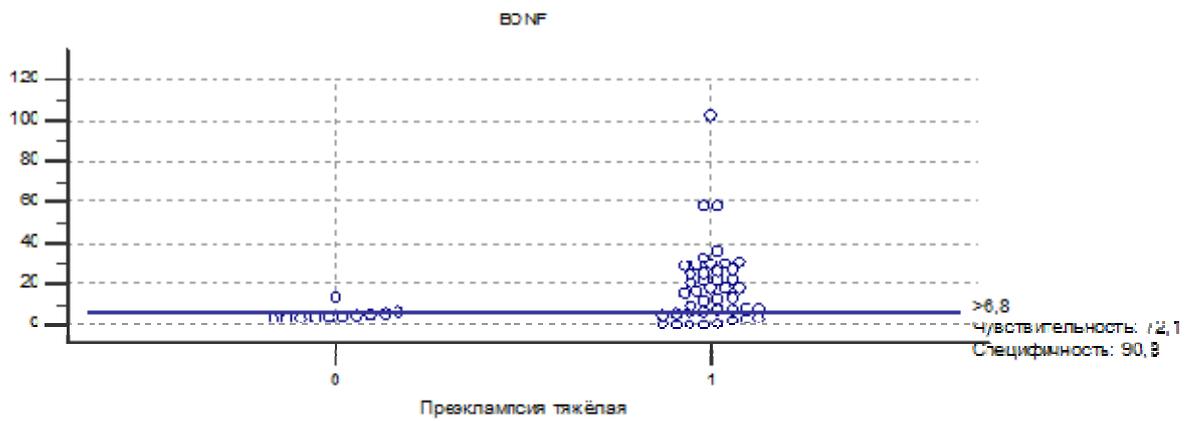


Рисунок 4.12 – Точка разделения – тяжелая преэклампсия и здоровые беременные

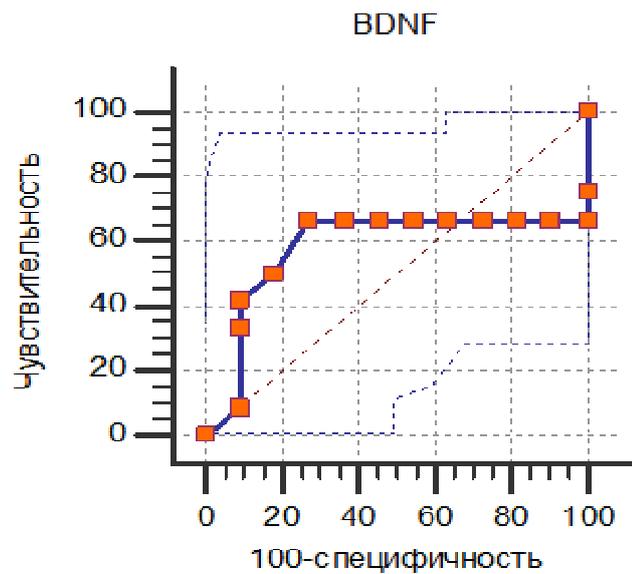


Рисунок 4.13 – ROC-кривая чувствительности и специфичности показателя содержания BDNF в сыворотке крови у беременных пациенток с умеренной преэклампсией и относительно здоровых беременных

Таким образом, качество модели для расчета индивидуального риска развития тяжелой ПЭ при помощи BDNF является «хорошим».

Полученные нами данные достоверно свидетельствуют о повышении количества BDNF в плазме крови у женщин с тяжелой преэклампсией по сравнению со здоровыми беременными и небеременными женщинами. Показано, что степень изменения зависит от степени тяжести преэклампсии.

С целью изучения возможности использования показателя BDNF сыворотки крови в качестве маркера тяжелых осложнений преэклампсии, таких как HELLP-синдром, использован ROC-анализ. Площадь под ROC-кривой по показателю BDNF, AUC 0,973 (рисунок 4.14) составила от 0,793 до 1,000 (ДИ), $p < 0,0372$, что свидетельствует о возможности использования теста в практической деятельности. Точкой разделения, соответствующей максимальным показателям чувствительности и специфичности для прогноза тяжелых осложнений преэклампсии, таких как HELLP -синдром, было значение более $>11,1$ нг/мл (специфичность 90,91 %, чувствительность 100 %).

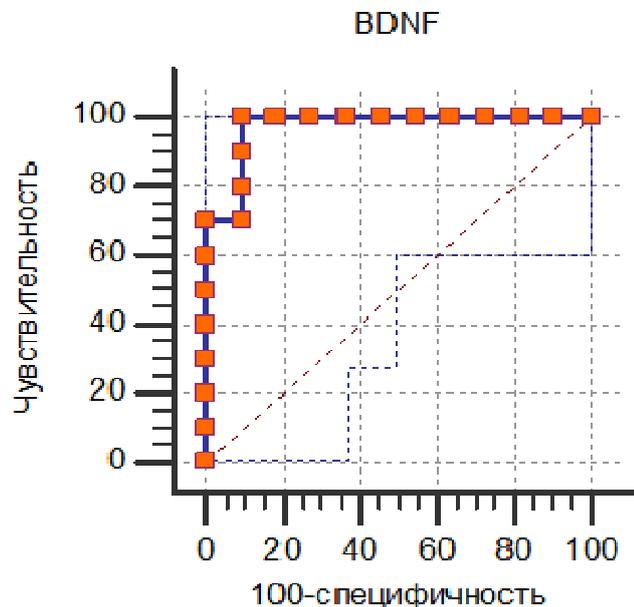


Рисунок 4.14 – ROC-кривая чувствительности и специфичности показателя содержания BDNF в сыворотке крови у беременных пациенток с тяжелой преэклампсией, осложненной HELLP-синдромом, и относительно здоровых беременных

Уровень BDNF коррелирует с тяжестью течения преэклампсии и прогнозом тяжелых осложнений, таких как HELLP-синдром.

Таким образом, качество модели для расчета индивидуального риска тяжелых осложнений ПЭ при помощи BDNF является «отличным».

Нами установлено прогностическое значение BDNF при прогрессирующем течении ПЭ. Если у беременной с гипертензивными расстройствами концентрация BDNF в сыворотке крови составляет $>6,8$ нг/мл, то имеется высокий риск прогрессирования этих состояний до ПЭ. Если концентрация BDNF в сыворотке крови у пациенток с ПЭ составит $>11,1$ нг/мл, то имеется высокий риск развития тяжелых осложнений, таких как HELLP-синдром.

Таким образом, полученные нами данные позволяют использовать количественное содержание мозгового нейротрофического фактора для оценки степени тяжести преэклампсии и других гипертензивных расстройств и своевременно решать вопрос выбора метода лечения и родоразрешения.

В соответствии со степенью тяжести преэклампсии в нашем исследовании пациентки были разделены на 2 подгруппы с ранней и поздней преэклампсией.

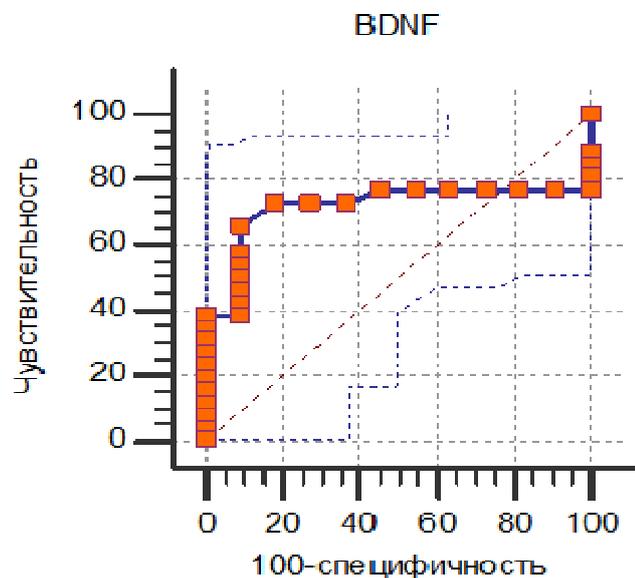


Рисунок 4.15 – ROC-кривая чувствительности и специфичности показателя содержания BDNF в сыворотке крови у беременных пациенток с ранней преэклампсией и относительно здоровых беременных

Учитывая значимость различий по уровню BDNF в сыворотке крови между группой ранней ПЭ и группой сравнения здоровых беременных, рассчитаны прогностические критерии для этого биомаркера относительно ранней ПЭ. Порогом

для прогноза ранней ПЭ является уровень BDNF $>6,8$ нг/мл. Площадь под кривой (AUC) составила 0,719 (рисунки 4.15, 4.16). Критерии значимости – $p = 0,0124$. Чувствительность метода составила 65,38 % с 95%-ным доверительным интервалом (95 % CI) и специфичностью 90,91 % (95 % CI).

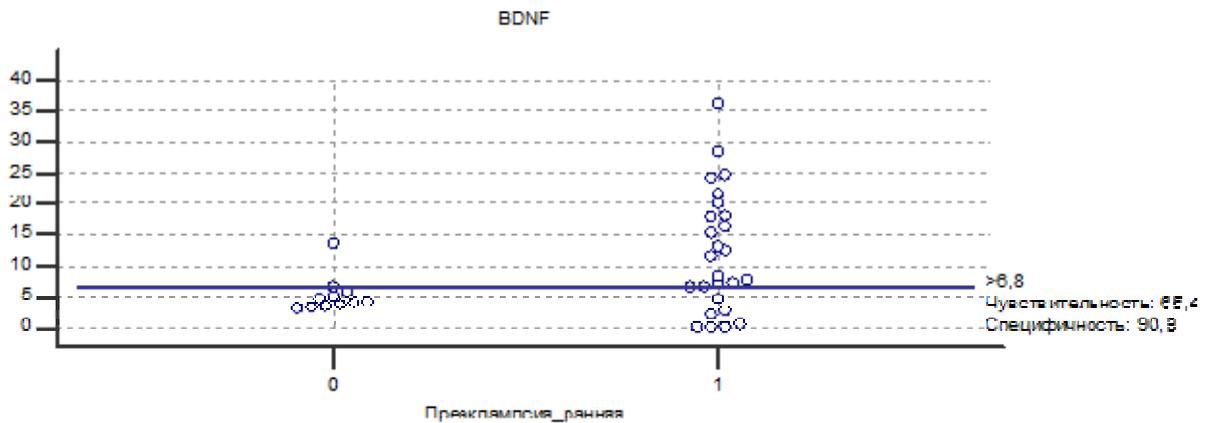


Рисунок 4.16 – Точка разделения – ранняя ПЭ и здоровые беременные

Так, ранняя преэклампсия характеризуется более высоким показателем BDNF в сыворотке крови по сравнению с поздней преэклампсией (10,0 (6,8–16,3) и 9,5 (5,8–25,9) соответственно). Ранняя ПЭ имеет более тяжелое течение и неблагоприятные материнские и перинатальные исходы по сравнению с поздней ПЭ.

Учитывая аналогичную значимость различий по уровню BDNF в сыворотке крови между группой поздней ПЭ и группой сравнения здоровых беременных, рассчитаны прогностические критерии для этого биомаркера относительно ранней и поздней ПЭ. Порогом для прогноза поздней ПЭ является уровень BDNF, также как и при ранней ПЭ – $> 6,8$ нг/мл. Площадь под кривой (AUC) составила 0,719. Критерии значимости – $p = 0,0073$. Чувствительность метода составила 65,52 % с 95%-ным доверительным интервалом (95 % CI) и специфичностью 90,91 % (95 % CI) (рисунки 4.17, 4.18).

При ранней ПЭ характерно повреждение плаценты, связанное с недостаточной перфузией маточно-плацентарно-плодового кровотока, а также хроническим воспалением.

Таким образом, в настоящем исследовании была разработана тест-система определения тяжелой ПЭ и тяжести ее осложнений. Использование данной тест-

системы может способствовать своевременному началу профилактических мероприятий, направленных на профилактику развития ПЭ и ее осложнений.

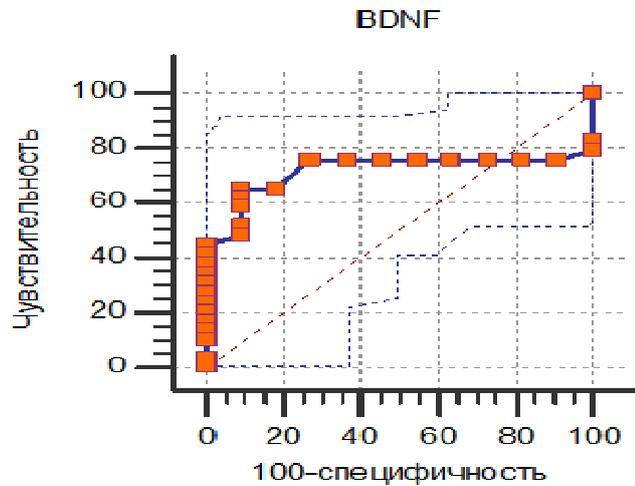


Рисунок 4.17 – ROC-кривая чувствительности и специфичности показателя содержания BDNF в сыворотке крови у беременных пациенток с поздней преэклампсией и относительно здоровых беременных

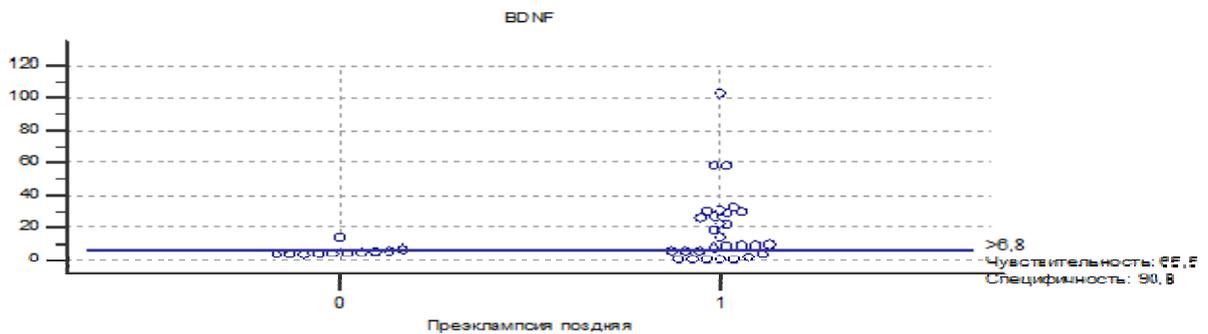


Рисунок 4.18 – Точка разделения – поздняя ПЭ и здоровые беременные

С целью изучения возможности использования показателя BDNF сыворотки крови в качестве маркера когнитивных нарушений у беременных женщин с гипертензивными расстройствами использован ROC-анализ. Площадь под ROC-кривой по показателю BDNF, AUC 0,938 (рисунок 4.19) составила от 0,861 до 0,980 (ДИ), $p < 0,0001$, что свидетельствует о возможности использования теста в практической деятельности. Точкой разделения, соответствующей максимальным показателям чувствительности и специфичности для прогноза когнитивных нарушений при беременности, осложненной гипертензивными расстройствами, было значение $>16,3$ нг/мл (специфичность 84 %, чувствительность 100 %).

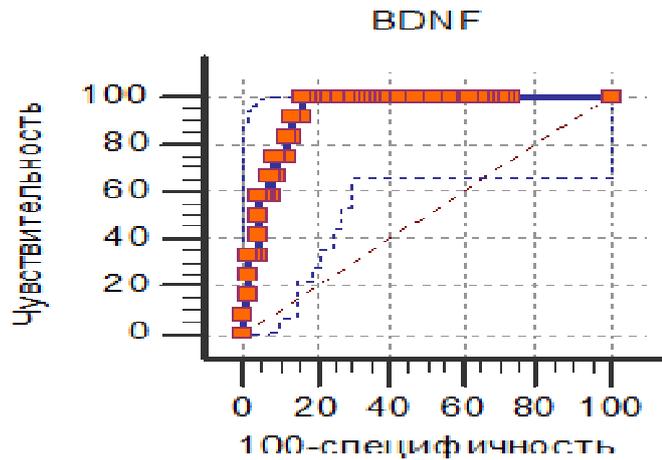


Рисунок 4.19 – ROC-кривая чувствительности и специфичности показателя содержания BDNF в сыворотке крови у беременных пациенток с гипертензивными расстройствами и относительно здоровых беременных

Уровень BDNF коррелирует с когнитивными нарушениями по шкале самооценки памяти МакНейра – Кана и прогнозом тяжелых осложнений, таких как тяжелая преэклампсия и HELLP-синдром.

Данное качество модели для расчета индивидуального риска когнитивных нарушений, тяжелых осложнений ПЭ при помощи BDNF является «отличным».

Таким образом, полученные нами данные позволяют использовать дополнительные методы исследования для оценки состояния пациенток с различными гипертензивными расстройствами, такими как хроническая АГ, гестационная АГ, преэклампсия с целью своевременного распознавания когнитивных нарушений (приоритетная справка № 2022117424 от 27.06.2022 г.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В течение последних лет отмечается увеличение женщин с осложненным течением беременности в виде гипертензивных осложнений, что тесно связано с высоким риском акушерской и неонатальной смертности [60, 113, 118, 164, 214]. Во время клинических проявлений тяжелой ПЭ в организме женщины происходят патологические изменения в виде эндотелиоза, которые с прогрессированием болезни переходят в полиорганную недостаточность, проявляющуюся в виде HELLP-синдрома и поражения нервной системы. В основе патофизиологии гипертензивных расстройств, связанных с беременностью, лежит генерализованное нарушение регуляции сосудистого тонуса, эндотелиальная дисфункция, гиповолемия, нарушение центральной и периферической гемодинамики [26, 63, 84, 85].

Гипертензивные расстройства являются фактором риска сосудистых когнитивных нарушений [112, 115, 133, 195]. Известно, что собственно беременность предрасполагает к возникновению легких обратимых когнитивных расстройств ввиду выраженного изменения гормонального фона, колебания уровней эстрогена и прогестерона [21]. Имеются подтвержденные данные, что в поддержании функций холинергических нейронов переднего мозга, организации процессов когнитивных функций участвуют нейротрофические факторы [18]. В частности, мозговой нейротрофический фактор (Brain-derived neurotrophic factor, BDNF) оказывает влияние на трофическую и пластическую функции нервной системы, регулирует формирование новых синапсов, стимулирует выживание, миграцию, пролиферацию нейронов, ветвление дендритов и рост аксонов [29, 33, 46, 106].

Находясь в материнском кровотоке, нейротрофины сыворотки крови как одни из маркеров эндотелиоза могут быть вовлечены в патогенез гипертензивных расстройств, эмоциональных и когнитивных нарушений женщин во время беременности.

Поиск диагностических маркеров гипертензивных расстройств при беременности в контексте прогнозирования тяжести этих состояний является важной задачей современного акушерства. В то же время профилактика когнитивных и эмоциональных нарушений женщин во время и после беременности ставит задачи перед неврологическим медицинским сообществом по своевременному выявлению

нию данных расстройств, изучению их патогенетических механизмов и адекватной терапии. Кроме того, по данным литературы, около 20 % женщин продолжают страдать депрессивными состояниями после родов и до 13 % из них – в течение двух лет, а также находятся в зоне повышенного риска развития деменции [13, 18, 30, 74, 113, 158, 217].

В связи с этим цель данного исследования – изучение количественного содержания мозгового нейротрофического фактора в сыворотке крови и его корреляции с когнитивными и эмоциональными нарушениями у беременных женщин с осложнениями в виде гипертензивных расстройств.

Для достижения данной цели нами обследовано 80 беременных женщин в сроке гестации 24–42 недели с такими гипертензивными расстройствами, как хроническая АГ ($n = 12$), гестационная АГ ($n = 13$), ПЭ (умеренная, тяжелая) ($n = 55$), осложнение преэклампсии в виде HELLP-синдрома ($n = 10$).

В качестве сравнения и контроля проведено обследование 31 беременной и 31 небеременной практически здоровых женщин, не страдающих гипертензивными расстройствами, сопоставимых по возрасту и полу.

Качественная репрезентативность объекта исследования определялась критериями включения и исключения. Значимых различий по возрасту между обследованными беременными и пациентками групп сравнения не выявлено ($p = 0,250$, критерий Краскела – Уоллиса). Все женщины, включенные в исследование, находились в активном репродуктивном возрасте, средний возраст в основной группе составил 29,0 (27,0–30,0) лет, в группе сравнения 29,00 (29,00–30,00) лет, в группе контроля 28,0 (29,0–30,0). Следует отметить, что в основной группе преобладали женщины с повышенной массой тела. Медиана массы тела в основной группе составила 74,5 (72,0–77,0) кг, в группе сравнения – 64,00 (62,00–68,00), $p = 0,001$. Выявлены достоверные различия по избыточной массе тела, наличию ожирения (ИМТ) ($\chi^2 = 8,4$, $p = 0,004$ / $\chi^2 = 4,4$, $p = 0,037$). Так, количество женщин с повышенной массой тела в группе с гипертензивными расстройствами составило 56. Необходимо отметить, что повышенная масса тела, ожирение, являются одним из основных факторов риска возникновения гипертензивных расстройств, метаболи-

ческого синдрома [166, 170, 184]. При исследовании соматической патологии достоверных различий между группами сравнения не выявлено. Доля первородящих в основной группе составила 66,3 %, в группе сравнения 51,6 %.

Родоразрешение пациенток с гипертензивными расстройствами в большинстве случаев проводилось оперативно и чаще с большим количеством различных оперативных вмешательств [98, 191]. Статистически частота кесарева сечения выше в группе с гипертензивными расстройствами ($p = 0,020$). Также при статистическом анализе акушерского анамнеза получены достоверные различия по показателям срока гестации ($p = 0,000$). Так, в среднем срок родов в основной группе составил 35 (34,0–37,0), в группе сравнения 38,00 (38,00–39,00) недель.

Для исследования эмоциональной и когнитивных функций использовались шкала депрессии Бека, шкала-опросник CES-D, тест Спилбергера – Ханина с целью оценки реактивной и личностной тревожности, опросник самодиагностики когнитивного расстройства МакНейра – Кана (McNair & Kahn), краткая шкала оценки психического статуса (MMSE). Для определения мозгового нейротрофического фактора (BDNF) использовался сэндвич-метод ИФА с помощью наборов фирмы «Clone – Cloude Corp» (USA). Статистическая обработка результатов проводилась с использованием непараметрических методов описательной и сравнительной статистики с использованием стандартных пакетов прикладных компьютерных программ Excel 2016, Medcalc.

Осмысление полученных в настоящем исследовании результатов дает основание углубить представления о патогенетических механизмах формирования гипертензивных расстройств, а также когнитивных и эмоциональных нарушений как клинических проявлений этой патологии беременности, влияющих на качество жизни матери и ребенка.

Новизной данного исследования явилось количественное определение мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в сыворотке крови методом иммуноферментного твердофазного анализа у беременных женщин с различными гипертензивными расстройствами (хроническая АГ, гестационная АГ, преэклампсия, HELLP-синдром).

Полученные в результате нашего исследования данные подтверждают, что при беременности, протекавшей на фоне АГ, патологическим изменениям в значительной степени подвержены сердечно-сосудистая и нервная системы. Систолическое АД и диастолическое АД достоверно выше в группе с АГ ($p = 0,000/0,000$), что является характерным для данной патологии. Важно, что при сборе жалоб мы уделяли особое внимание неврологическим аспектам, углубленно опрашивая беременных женщин об их когнитивном и эмоциональном состоянии. Среди неврологических жалоб у беременных с гипертензивными расстройствами относительно женщин без таковых достоверно преобладали жалобы на головные боли, рвоту, снижение концентрации внимания и памяти, рассеянность внимания. При обследовании неврологического статуса у 33 беременных (41,3 % пациентов) выявлены головные боли, сопровождающиеся в 11 случаях рвотой, что расценено нами как общемозговой синдром. Оживление сухожильных рефлексов выявлено у 12 беременных с гипертензивными расстройствами, в 2 случаях – с наличием патологических рефлексов. При исследовании координаторной сферы в 6 случаях отмечена неустойчивость в позе Ромберга, пальценосовая и пяточно-коленная пробы были без отклонений. Эмоциональная лабильность выявлена у 54 пациенток (67,5 %). По данным лабораторных исследований, в основной группе беременных женщин с гипертензивными нарушениями выявлены признаки полиорганной недостаточности, проявляющиеся выраженной протеинурией ($p = 0,000$), снижением уровня тромбоцитов в крови ($p = 0,004$) и повышением биохимических показателей, таких как АЛТ ($p = 0,000$), АСТ ($p = 0,000$), ЛДГ ($p = 0,000$).

При оценке нейропсихологического статуса определено, что уровень депрессии по шкале Бека у беременных женщин с гипертензивными расстройствами статистически значимо отличался от уровня группы сравнения и группы контроля. Среднее значение по шкале Бека соответствовало легкой депрессии. При внутригрупповом сравнении у беременных пациенток с гипертензивными расстройствами было выявлено, что средние значения депрессии по шкале Бека в подгруппах с тяжелой преэклампсией и HELLP-синдромом были более выраженными по сравнению со значениями групп здоровых беременных ($p = 0,000$) и небеременных

женщин ($p = 0,000$). Среднее значение показателей депрессии по шкале CES-D в группе с гипертензивными расстройствами было статистически выше при физиологически и патологически протекающей беременности относительно группы контроля. В подгруппах с разными формами гипертензивных расстройств выявлены повышенные показатели уровня депрессии по данной шкале относительно здоровых небеременных женщин, но наибольшим оказался результат в группе ПЭ, осложненной HELLP-синдромом.

Анализируя полученные данные, мы считаем, что во время беременности женщина сильно подвержена стрессу в результате гормонального дисбаланса. Поскольку родоразрешение при тяжелой ПЭ и HELLP-синдроме происходит незамедлительно, независимо от срока гестации, одной из возможных причин этих состояний является страх предстоящего индуцированного или оперативного родоразрешения, переживания о состоянии недоношенного ребенка. При этом если беременность протекает с гипертензивными осложнениями, такими как ПЭ и HELLP-синдром, присоединяется повреждение микроциркуляторного сосудистого русла головного мозга, нейрогуморального звена, что усиливает нейромедиаторный дисбаланс и приводит к органическим причинам тревоги и депрессии.

Показатели личностной тревоги по тесту Спилбергера – Ханина в группе с гипертензивными расстройствами выявили статистически значимые различия по отношению к группе сравнения и контроля, соответствуя умеренной степени тревожности. Получены достоверные различия по среднему значению реактивной тревожности основной группы и группы контроля ($p = 0,000$). Среднее значение показателей реактивной тревожности оказалось достоверно повышенным в подгруппах с хронической АГ, умеренной ПЭ, тяжелой ПЭ и HELLP-синдромом, чем у здоровых небеременных и беременных лиц. Опираясь на полученные данные, можно предположить, что повышенный уровень реактивной тревожности – результат общего самочувствия пациента на фоне прогрессирования гипертензивных расстройств с угрозой преждевременного родоразрешения и страха за свое здоровье и здоровье ребенка.

При исследовании когнитивных функций при помощи шкал MMSE, опросника самооценки памяти МакНейра – Кана у большинства беременных пациенток с гипертензивными расстройствами выявлено наличие статистически значимых когнитивных расстройств. По данным теста самооценки памяти, среднее значение показателей в группе с гипертензивными расстройствами было достоверно выше по сравнению с группой сравнения и контроля ($p_{o-c} = 0,000$, $p_{o-к} = 0,000$). Менее чувствительной у беременных оказалась краткая шкала оценки психического статуса (MMSE), которая выявила статистически значимые различия по отношению к здоровым небеременным ($p = 0,001$), но не выявила достоверных различий по отношению к группе сравнения ($p = 0,05$). Интересным представляется факт, что при увеличении степени тяжести гипертензивных расстройств ухудшаются и когнитивные функции. Так, по данным шкалы MMSE, среднее значение показателей в подгруппах с гипертензивными расстройствами распределилось следующим образом: в подгруппе с ХАГ составило 30,0 (28,0–30,0) баллов, в подгруппе с ГАГ – 29,0 (26,0–30,0) баллов, в подгруппе с умеренной ПЭ – 26,5 (25,0–30,0) баллов, что в свою очередь относится к преддементным состояниям, в подгруппе с тяжелой ПЭ – 28,0 (27,0–28,0) баллов и в подгруппе преэклампсии, осложненной HELLP-синдромом, – 27,5 (25,0–29,0) балла, что статистически значимо отличалось друг от друга при внутригрупповом сравнении по критерию Краскела – Уоллиса ($p = 0,028$). При сравнении когнитивных функций, по данным шкалы MMSE, у пациентов с умеренной, тяжелой ПЭ и подгруппой с HELLP-синдромом по отношению к группе сравнения здоровых беременных и группе контроля выявлены статистически значимые различия. Согласно данным теста самооценки памяти, среднее значение в группах беременных с гипертензивными расстройствами, особенно в подгруппе с HELLP-синдромом (39,0 (17,0–44,0)), статистически значимо превышало показатели группы сравнения и контроля. При внутригрупповом исследовании средние значения, согласно критерию Краскела – Уоллиса ($p = 0,028$), также статистически значимо различались.

Важно отметить, что на степень когнитивных нарушений больных с гипертензивными расстройствами влияла тяжесть гипертензивных осложнений, что го-

ворит о высокой вероятности повреждения ЦНС. В частности, можно предположить, что при преэклампсии и HELLP-синдроме на фоне эндотелиоза первично нарушается микроциркуляция в различных органах и системах, в том числе и в головном мозге, развиваются тромбофилические осложнения с образованием микроинфарктов в белом веществе, что в дальнейшем приводит к корково-подкорковому разобщению и формированию сосудистых когнитивных нарушений.

Основной задачей нашего исследования было изучение количественного содержания нейротрофического фактора мозга (BDNF) сыворотки крови в исследуемых группах. Нами проведен межгрупповой и внутригрупповой сравнительный и корреляционный анализ исследуемого нейротрофического фактора, который продемонстрировал следующие результаты. Было выявлено, что женщины с гипертензивными осложнениями характеризуются статистически значимо по критерию Манна – Уитни более высокими значениями этого показателя (12,4 (8,4–16,3) нг/мл) в отличие от группы сравнения (4,20 (3,40–5,80) нг/мл, $p = 0,018$) и группы контроля (6,2 (4,6–8,9) нг/мл, $p = 0,004$). Также было выявлено достоверное повышение BDNF по отношению к группе сравнения и контроля у беременных с тяжелой преэклампсией 16,3 (7,9–21,6) нг/мл ($p_{o-c} = 0,005/ p_{o-k} = 0,017$), беременных с HELLP-синдромом – 20,8 (12,6–30,1) нг/мл ($p_{o-c} = 0,000/ p_{o-k} = 0,000$). При проведении корреляционного анализа выявлено, что количественное содержание мозгового нейротрофического фактора (BDNF) напрямую зависит от показателя опросника самооценки памяти ($r = 0,628$) и обратно пропорционально оценке неврологического статуса по краткой шкале психического статуса (MMSE) ($r = -0,265$).

Таким образом, нами впервые установлен факт повышения количественного содержания мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в сыворотке периферической крови, который коррелирует с тяжестью течения преэклампсии. Анализируя имеющиеся данные о патогенетических механизмах гипертензивных расстройств, их тесную связь с эндотелиальной дисфункцией, можно предположить, что повышение в крови мозгового нейротрофического фактора связано с активацией тромбопластинового времени при выраженном эндотелиозе и повреждением нервной ткани. Другой механизм его увеличения в крови матери – это стимуляции

нейрогенеза и защиты нервной ткани как матери, так и ребенка у женщин с гипертензивными расстройствами.

Также при проведении корреляционного анализа в группе с гипертензивными расстройствами были выявлены статистически значимые прямые корреляционные связи BDNF с билирубином ($r = 0,385$; $p = 0,0002$), аспаратаминотрансферазой ($r = 0,244$, $p = 0,0203$), лактатдегидрогеназой ($r = 0,244$, $p = 0,0205$), активированным парциальным тромбопластиновым временем (АПТВ) ($r = 0,331$, $p = 0,0027$) и обратная связь с систолическим АД ($r = -0,266$, $p = 0,0113$), диастолическим АД ($r = -0,222$, $p = 0,0356$), тромбоцитами ($r = -0,252$, $p = 0,0164$) и протромбиновым индексом (ПТИ) ($r = -0,237$, $p = 0,0344$). Результаты можно интерпретировать как возникновение системного эндотелиоза, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, множественных тромбозов и дегрануляции тромбоцитов с высвобождением большого количества периферического BDNF с целью стимуляции тромбоцитарного ростка (мегакариоцитов) и восстановления поврежденных структур путем нейрогенеза.

При внутригрупповом исследовании нами получены важные достоверные сведения, что уровень BDNF в группе с гипертензивными расстройствами выше у пациентов с наличием когнитивных нарушений ($p = 0,000$) по самоопроснику МакНейра – Кана (McNair & Kahn).

Выявлена статистически значимая прямая корреляционная связь BDNF с опросником самооценки памяти ($r = 0,628$; $p = 0,0000$) и слабая обратная связь с краткой шкалой оценки психического статуса (MMSE) ($r = -0,265$, $p = 0,0116$). Таким образом, с усугублением когнитивных нарушений отмечается выраженная экспрессия BDNF, что в свою очередь говорит об активном процессе в ЦНС.

В целом вышеизложенные данные дают основание полагать, что увеличение экспрессии BDNF в сыворотке крови при тяжелой ПЭ и HELLP-синдроме является одним из факторов, существенно повышающим защиту нейронов периферической и центральной нервной системы, а также внутренних органов с дальнейшей их регенерацией.

Также наиболее интересным является факт, что уровень BDNF у женщин с развившейся тяжелой ПЭ и HELLP-синдромом не только значимо увеличивался,

но и отрицательно коррелировал с уровнем тромбоцитов и протромбиновым индексом (ПТИ). Данные возможно интерпретировать как результат системного выброса нейропептида, являющийся одним из факторов звеньев активации роста и созревания тромбоцитов при разрушении клеток эндотелия, а также самих тромбоцитов. Известно, что BDNF экспрессируется в эндотелии сосудов, тромбоцитах, фибробластах, мегакариоцитах, печени, гладкомышечных клетках и при повреждении в шванновских клетках с целью защиты и нейропротекции. Тромбоциты служат важным источником BDNF за пределами ЦНС и используются организмом с целью регенерации периферических чувствительных нейронов, мотонейронов спинного мозга при повреждениях [91, 130]. Также известно, что тромбоцитарный BDNF поддерживает рост нейритов и выживание сенсорных нейронов (DRG), иннервирующих периферические ткани, внутренние органы, мышцы, передавая соматические ощущения. Также возможно воздействие на нервные ткани. До конца участие BDNF в тромбоцитах не изучено. Учитывая, что происходят повреждения эндотелия сосудов, в кровь выбрасывается периферический BDNF с целью восстановления гладкомышечных клеток и поврежденной нервной ткани. Большое количество высвобождаемого BDNF из тромбоцитов может служить важным источником поддержки после повреждения эндотелия в различных органах (почки, печень, головной мозг), периферической нервной системы. Также известен тот факт, что МРТ-картиной проявления ПЭ является синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии (PRES), характеризующийся вазогенным отеком субкортикального белого вещества головного мозга, преимущественно в затылочной и теменной доле, что также свидетельствует о вовлеченности нервной системы в патологический процесс [60, 99, 111].

В нашем исследовании количество мозгового нейротрофического фактора коррелирует с возрастающей степенью тяжести гипертензивных расстройств (хроническая, гестационная артериальная гипертензия, умеренная, ПЭ, HELLP-синдром). Так, при тяжелых осложнениях гипертензивных расстройств, таких как тяжелая ПЭ, HELLP-синдром, выявлено достоверное значительное повышение мозгового нейротрофического фактора в сыворотке крови, что в свою очередь яв-

ляется диагностическим маркером этих состояний. Несмотря на клиническое благополучие, количественное содержание мозгового нейротрофического фактора в крови указывает на срыв систем организма, что приводит в свою очередь к синдрому полиорганной/полисистемной недостаточности, а также возникновению эндотелиальной дисфункции.

Развитие тяжелых осложнений беременности, таких как ПЭ и HELLP-синдром, как правило, связано с проявлениями эндотелиальной дисфункции и повышением содержания мозгового нейротрофического фактора в сыворотке крови. В эмбриональном периоде мозговой нейротрофин, как и другие представители семейства, отвечает за выживание, рост и дифференцировку нейронов. В сформировавшейся нервной системе нейротрофин регулирует процессы нейропластичности и восстановления нейронов в условиях патологии [29, 90, 129, 132]. Также BDNF является одним из маркеров проявлений эндотелиальной дисфункции. В литературных источниках неоднократно обсуждались клинические и лабораторные проявления ПЭ и HELLP-синдрома, которые в ряде работ авторами связываются с мозговой дисфункцией на фоне имеющейся эндотелиопатии. К сожалению, в настоящее время отсутствуют диагностически достоверные лабораторные показатели дизрегуляторной работы головного мозга как важнейшего звена в патогенезе ПЭ.

На наш взгляд, мозговой нейротрофический фактор, определенный в сыворотке периферической крови, является одним из лабораторных показателей, позволяющих заподозрить вероятные проявления ПЭ и HELLP-синдрома и достоверно определять степень тяжести этих осложнений. Эти данные, впервые полученные нами, коррелируют с акушерскими осложнениями. Доказано, что биосинтез BDNF происходит в человеческих мегакариоцитах, впоследствии фактор накапливается, экспрессируется тромбоцитами и обнаруживается в сыворотке. Увеличение его концентрации, вероятнее всего, обусловлено усиленным высвобождением фактора при коагуляции [91, 130, 146].

Таким образом, в настоящем исследовании был разработан метод диагностики ПЭ и ее осложнений, таких как HELLP-синдром, во II и III триместрах. Так, при концентрации BDNF 6,8 нг/мл возможно прогнозирование развития тяжелой ПЭ.

Кроме того, учитывая полученные результаты, мы считаем, что при помощи данного теста появится возможность определять и предупреждать такие тяжелые осложнения преэклампсии, как эклампсия, HELLP-синдром. На основании полученных данных был разработан «Способ прогнозирования риска развития тяжелых осложнений преэклампсии», защищенный Патентом Российской Федерации [45]. Использование данного метода может способствовать своевременной диагностике ПЭ, началу лечебных мероприятий, направленных на профилактику развития тяжелых осложнений ПЭ. Важное преимущество данного метода диагностики по сравнению с другими – высокая чувствительность, точность, малые количества затраченного материала, необходимого для исследования, а также более раннюю возможность выявления значимого маркера эндотелиальной дисфункции и повреждения нервной системы.

Также нами разработан способ диагностики когнитивных нарушений при беременности с гипертензивными расстройствами при помощи исследования количественного содержания нейротрофического фактора в сыворотке крови (приоритетная справка). Было выявлено, что при количественном значении нейротрофического фактора мозга (BDNF), равном или выше 16,3 нг/мл, диагностируют когнитивные нарушения. Использование данного метода позволяет своевременно диагностировать когнитивные нарушения при беременности, осложненной гипертензивными расстройствами, с целью профилактики этих состояний. Совокупная оценка концентраций BDNF в сыворотке крови беременных женщин с гипертензивными расстройствами и опросника самодиагностики когнитивного расстройства МакНейра – Кана (McNair & Kahn) может быть использована в качестве потенциального инструмента в руках клиницистов для выбора эффективной тактики реабилитационных подходов, прогнозирования когнитивных нарушений и снижения акушерских, перинатальных потерь.

ВЫВОДЫ

1. Пациентки с гипертензивными расстройствами показали достоверно высокий уровень депрессии по шкале Бека, личностной тревожности и когнитивного дефицита по тесту самооценки памяти по сравнению со здоровыми беременными и группой контроля. У беременных женщин вне зависимости от наличия гипертензивных осложнений выявлен достоверно повышенный уровень депрессии по шкале CES-D, реактивной тревожности по тесту Спилбергера – Ханина относительно небеременных женщин. При развитии преэклампсии и ее осложнения HELLP-синдрома уровень депрессии и когнитивных нарушений возрастает.

2. Количественное содержание мозгового нейротрофического фактора у беременных с гипертензивными расстройствами значительно выше, чем у здоровых беременных и здоровых небеременных женщин. Увеличение данного маркера коррелирует со степенью тяжести гипертензивных расстройств и может быть использовано в качестве маркера их ранней диагностики.

3. Уровень мозгового нейротрофического фактора (BDNF) периферической крови коррелирует с тяжестью клинического течения преэклампсии и клинико-лабораторными показателями. В частности, получены достоверные корреляционные связи BDNF с уровнем билирубина, аспартатаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, активированным парциальным тромбопластиновым временем, с показателями опросника самооценки памяти МакНейра – Кана и краткой шкалы оценки психического статуса.

4. Повышение мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в сыворотке крови беременной женщины выше 6,8 нг/мл является маркером развития гипертензивных осложнений. Уровень нейротрофина более 11,1 нг/мл указывает на развитие тяжелой преэклампсии, ее осложнения HELLP-синдрома. При повышении значений нейротрофического фактора мозга (BDNF), равном или выше 16,3 нг/мл, у беременных женщин с гипертензивными расстройствами диагностируются когнитивные нарушения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для ранней диагностики когнитивных и эмоциональных нарушений при беременности и их своевременной коррекции рекомендуется проведение нейропсихологического тестирования беременных женщин в совокупности с определением уровня мозгового нейротрофического фактора в периферической крови. При повышении значений нейротрофического фактора мозга (BDNF), равном или выше 16,3 нг/мл, у беременных женщин с гипертензивными расстройствами диагностируются когнитивные нарушения.

2. С целью проведения профилактических и лечебных мероприятий, направленных на сохранение здоровья матери и ребенка, своевременной диагностики преэклампсии и ее осложнений независимо от срока гестации рекомендуется определять количественное содержание мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в сыворотке крови беременных женщин. Повышение мозгового нейротрофического фактора (BDNF) выше 6,8 нг/мл (в норме 1–5 нг/мл) в сыворотке крови беременной женщины с гипертензивными расстройствами свидетельствует о возникновении и прогрессировании преэклампсии, а уровень более 11,1 нг/мл указывает на ее тяжесть, что требует экстренного родоразрешения и проведения интенсивной терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаева, Н.К. Нейроиммунные аспекты преэклампсии / Н.К. Абдуллаева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – Т. 14, № 5. – С. 18–21.
2. Агеев, Ф.Т. Измерение АД на амбулаторном приеме, в стационаре и в домашних условиях: правила, проблемы и способы их решения / Ф.Т. Агеев, М.Д. Смирнова // РМЖ. – 2016. – Т. 24, № 19. – С. 1257–1262.
3. Акушерские осложнения при различных формах артериальной гипертензии у беременных / В.Ф. Долгушина, В.С. Чулков, Н.К. Вереина, С.П. Синицын // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 10. – С. 33–39.
4. Акушерство: национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.
5. Алешина, Е. А. Когнитивные нарушения, тревога и депрессия у беременных: современный взгляд на проблему. Обзор литературы / Е.А. Алешина // Уральский медицинский журнал. – 2016. – № 2. – С. 22–27.
6. Ангиогенные ростовые факторы и патогенез преэклампсии / Н.В. Башмакова, П.Б. Цывьян, Г.Н. Чистякова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. – Т. 17, № 5. – С. 7–12.
7. Анохова, Л.Е. Клинические и молекулярно-генетические предикторы преэклампсии / Л.Е. Анохова, Т.Е. Белокриницкая, Н.И. Фролова // Забайкальский медицинский вестник. – 2017. – № 3. – С. 7–13.
8. Артериальная гипертензия при беременности и плацентарная васкуляризация / М.С. Симонова, А.Г. Горюнова, А.В. Мурашко, С.А. Тимофеев // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2017. – Т. 4, № 1. – С. 15–19.
9. Балашов, А.Л. Нейротрофический фактор мозга. Биологическая роль и клиническое значение / А.Л. Балашов, А.Е. Блинов, Н.С. Шульгина // Университетский терапевтический вестник. – 2020. – Т. 2, № 3. – С. 55–63.
10. Барановская, Е. И. Гипертензия у беременных и преэклампсия / Е.И. Барановская // Медицинские новости. – 2017. – № 6.

11. Барковский, Д.Э. Нейроиммуноэндокринные маркеры прогнозирования преэклампсии / Д.Э. Барковский // Патология. – 2018. – Т. 15, № 3. – С. 302–308.
12. Башкова Д.И. Патогенетические основы HELLP-синдрома / Д.И. Башкова // Научное обозрение. Педагогические науки. – 2019. – № 5–3. – С. 20–22.
13. Белокриницкая, Т.Е. Молекулярно-генетические предикторы осложнений беременности / Т.Е. Белокриницкая, Н.И. Фролова, Л.И. Анохова // Наука. – 2019.
14. Биомаркеры прогнозирования и диагностики преэклампсии / О.В. Радьков, Л.Н. Коричкина, О.В. Сизова [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. – 2018. – Т. 3, № 2. – С. 20–24.
15. Биохимический и клинический взгляд на нейротрофический фактор мозга (BDNF) / Ю.Н. Доян, Ю.К. Сидорова, О.А. Кичерова, Л.И. Рейхерт // Медицинская наука и образование Урала. – 2018. – Т. 19, № 1. – С. 165–169.
16. Васина, Л.В. Функциональная гетерогенность эндотелия (обзор) / Л.В. Васина, Т.Д. Власов, Н.Н. Петрищев // Артериальная гипертензия. – 2017. – Т. 23, № 2.
17. Васюк, Л.В. Послеродовые депрессии: клинико-психопатологические аспекты и типология / А.О. Васюк // Психиатрия. – 2017. – № 75. – С. 14–21.
18. Взаимосвязь когнитивных нарушений и уровня BDNF у лиц молодого возраста / Н.П. Белоусова, О.А. Громова, Е.Г. Пепеляев [и др.] // Медицина в Кузбассе. – 2017. – № 4. – С. 39–43.
19. Влияние стресса на экспрессию нейротрофического фактора мозга (BDNF) и его предшественника proBDNF у мышечных тканей, различающихся чувствительностью серотониновых 5-HT_{1A} рецепторов / Е.М. Кондаурова, Т.В. Ильчибаева, Д.В. Базовкина [и др.] // Нейрохимия. – 2020. – Т. 37, № 3. – С. 201–207.
20. Возможность развития преэклампсии у клинически здоровых женщин / И.В. Костенко, Е.С. Оленко, А.И. Кодочигова [и др.] // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. – 2017. – № 1. – С. 73–78.
21. Волков, А.О. Связь когнитивных нарушений с физиологическими изменениями во время беременности / А.О. Волков // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2014. – № 19, № 2. – С. 19–25.

22. Воронова О.В. Морфометрическое исследование сосудов стволовых ворсин хориона при преэклампсии разной степени тяжести / О.В. Воронова, А.Ф. Будник // Международный научно-исследовательский журнал. – 2017. – № 6–2 (60).

23. Ганеева, А.В. Эффективность низких доз аспирина в профилактике преэклампсии у беременных группы риска с высокой вариабельностью артериального давления / А.В. Ганеева, Р.И. Габидуллина, С.Д. Маянская // Практическая медицина. – 2019. – Т. 17, № 4.

24. Генотипические маркеры предрасположенности к преэклампсии / Л.В. Акуленко, Н.Ю. Сакварелидзе, В.А. Мацкевич, С.Г. Цахилова // Problemy Reproduktsii. – 2020. – № 6.

25. Герасимова, И.В. Возможности прогнозирования развития преэклампсии в ранние сроки беременности / И.В. Герасимова, И.В. Сахаутдинова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2018. – Т. 13, № 5 (77).

26. Гестационный эндотелиоз в оценке тяжести течения преэклампсии / И.В. Анпилогова, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов [и др.] // Клинические и медико-организационные решения по сохранению репродуктивного здоровья семьи. – 2017. – С. 27–29.

27. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (протокол лечения): письмо № 15-4/10/2-3483 от 07.06.2016 г. / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – М., 2016. – 5 с.

28. Головченко, О.В. Молекулярно-генетические детерминанты преэклампсии / О.В. Головченко // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2019. – Т. 5, № 4.

29. Гомазков, О.А. Плейотропные эффекты нейротрофинов / О.А. Гомазков. – М.: ООО «КДМ», 2010. – 136 с.

30. Горьковая, И.А. Влияние течения беременности и качества жизни женщин на развитие послеродовой депрессии / И.А. Горьковая, М.А. Коргожа // Азимут научных исследований: педагогика и психология. – 2018. – Т. 7, № 4 (25).

31. 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. – № 7. – С. 156–200.
32. Диагностика преэклампсии на современном этапе (обзор литературы) / Е.Д. Мирошина, Н.В. Тютюнник, Н.В. Храмченко [и др.] // Problemy Reproduktsii. – 2017. – Т. 23, № 1.
33. Диагностическое значение уровня трофических факторов у новорожденных с перинатальным гипоксическим поражением ЦНС / Г.С. Голосная, А.В. Яковлева, А.Л. Заплатников [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2017. – № 1.
34. Дубровина, С.О. Ранние прогностические маркеры преэклампсии / С.О. Дубровина, Ю.С. Муцалханова // Гинекология. – 2016. – Т. 18, № 5.
35. Дубровина, С.О. Способ прогнозирования развития преэклампсии в поздние сроки беременности / С.О. Дубровина, Ю.С. Муцалханова, Е.В. Плигина // Патент № 2691114 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/53.: № 2018109875: заявл. 20.03.2018; опубл. 11.06.2019; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – EDN AZRCOW.
36. Зазерская, И.Е. Per aspera ad aspre прогнозирование преэклампсии-новые подходы / И.Е. Зазерская, Е.С. Емельяненко, С.А. Дьяконов // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. – 2019. – № 1. – С. 34–41.
37. Захидова, Н.Э. Метаанализ факторов риска развития преэклампсии / Н.Э. Захидова, Т.Р. Хегай, Т.У. Арипова // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2018. – № 2. – С. 72–76.
38. Здравоохранение в России: Статистический сборник [Электронный ресурс] / Росстат, 2019. – URL: http://www.gks.ru/free_doc/doc_2019/zdrav19.pdf (дата обращения: 04.10.2021).
39. Зильбер, А.П. Преэклампсия и эклампсия: клинко-физиологические основы и алгоритмы диагностики / А.П. Зильбер, Е.М. Шифман, А.Г. Павлов // Петрозавод. ун-т. Петрозаводск. – 1997. – Т. 19106. – С. 52.

40. Иммунопатологические процессы при преэклампсии / А.М. Курманова, Л.С. Дзоз, Н.М. Мамедалиева [и др.] // Вестник КазНМУ. – 2017. – № 4. – С. 440–443.

41. Интенсивная терапия острых нарушений гемостаза в акушерстве (ДВС-синдром). Клинические рекомендации (протоколы лечения) / А.В. Куликов, Е.Ф. Шифман, А.Ю. Буланов [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2017. – Т. 62, № 5. – С. 399–406.

42. Исаева, Э.В. Депрессивные расстройства у беременных с преэклампсией тяжелой степени: проспективное когортное клиническое исследование без рандомизации / Э.В. Исаева, В.Т. Рыскельдиева // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 6. – С. 140.

43. Каракулова, Ю.В. Мониторирование нейротрофических факторов и когнитивных функций у пациентов с черепно-мозговой травмой / Ю.В. Каракулова, Н.В. Селянина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 10. – С. 34–37.

44. Каракулова, Ю.В. Роль санаторно-курортных факторов в лечении сосудистых умеренных когнитивных нарушений / Ю.В. Каракулова, С.В. Цепилов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – № 5. – С. 158–159, 103.

45. Каракулова, Ю.В. Способ прогнозирования риска развития тяжелых осложнений преэклампсии / Ю.В. Каракулова, М.М. Падруль, И.В. Кондратюк // Патент Российской Федерации (RU 2741730 С1). Патентообладатель ФГБОУ ВО ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера. 2020. Бюл. № 4 [Электронный ресурс]. – URL: <https://findpatent.ru/patent/274/2741730.html> (дата обращения: 04.10.2021).

46. Каширская, Е.И. Нейротрофические факторы в регуляции и диагностике нейродегенеративных расстройств / Е.И. Каширская, П.В. Логинова, Е.Б. Мавлютова // Астраханский медицинский журнал. – 2020. – Т. 15, № 1.

47. Клинико-анамнестические особенности, плацента и плацентарная площадь при ранней и поздней преэклампсии / З.С. Ходжаева, Р.Г. Шмаков, Е.А. Коган [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 4. – С. 25–31.

48. Клинико-лабораторно-инструментальная модель раннего прогноза преэклампсии / Б.И. Медведев, Е.Г. Сюндюкова, С.Л. Сашенков, Ю.В. Наймушина // Rossiiskii Vestnik Akushera-Ginekologa. – 2019. – Т. 19, № 1.

49. Клинико-лабораторные показатели крови как вероятные предикторы преэклампсии с ранней и поздней манифестацией / Е.Г. Сюндюкова, Б.И. Медведев, С.Л. Сашенков [и др.] // Человек. Спорт. Медицина. – 2017. – № 1. – С. 57–66.

50. Королёв, М.В. Когнитивная дисфункция в акушерстве как важная медико-социальная проблема (обзор литературы) / М.В. Королёв, С.А. Пряников, В.Я. Вартанов // Тольяттинский медицинский консилиум. – 2017. – № 1–2. – С. 53–56.

51. Курушина, О.В. Диагностика и лечение нарушений когнитивных функций / О.В. Курушина, А.Е. Барулин, С.В. Рязанцева, Р.С. Сарай // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2014. – № 3 (51).

52. Ковальчук В.В. Когнитивная дисфункция. Современный взгляд на этиопатогенез, диагностику и терапию / В.В.Ковальчук // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – Т.16. - №31. – с.40-52.

53. Малевич, Ю.К. Теоретическая и клиническая связь преэклампсии и HELLP-синдрома / Ю.К. Малевич, В. А. Шостак // Мед. журнал. – 2018. – № 3. – С. 99–102.

54. Маркеры дисфункции гемостаза у беременных с артериальной гипертензией / А.Б. Тусупкалиев, С.Н. Рыжкова, С.С. Жумагулова, А.Н. Гайдай // Медицинский журнал Западного Казахстана. – 2015. – № 2 (46).

55. Материнская смертность в Российской Федерации в 2018 г.: методическое письмо МЗ РФ от 18.09.2019. – 72 с.

56. Материнская смертность в Центральном федеральном округе Российской Федерации / О.С. Филиппов, Е.В. Гусева, А.И. Малышкина [и др.] // Проблемы репродукции. – 2020. – Т. 26, № 6–2. – С. 27–32.

57. Материнский стресс и здоровье ребенка в краткосрочной и долгосрочной перспективе / Е.С. Акарачкова, А.Р. Артеменко, А.А. Беляев [и др.] // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2019. – Т. 3, № 3. – С. 26–32.

58. Медведев, М.В. Обмен опытом, прогноз и предупреждение преэклампсии и замедления роста плода в 11–14 недель беременности: анализ 1001 наблюдения / М.В. Медведев, Н.А. Алтынник, П.В. Князев // Пренатальная диагностика. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 261–266.

59. Михалёва, Л.М. Клинико-анатомические аспекты преэклампсии: современные особенности течения / Л.М. Михалёва, Н.А. Грачева, А.Е. Бирюков // Архив патологии. – 2018. – Т. 80, № 2. – С. 11–17.

60. Мозг как мишень для стресса и артериальной гипертензии / Е.С. Акарачкова, А.Р. Артеменко, А.А. Беляев [и др.] // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2019. – Т. 3, № 4–2. – С. 59–64.

61. Молекулярно-генетические предикторы повышенного риска развития преэклампсии у женщин с хронической артериальной гипертензией / И.Н. Фетисова, А.И. Малышкина, И.А. Панова [и др.] // Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. – 2019. – № 2. – С. 37–38.

62. Морозова, А. Ю. Влияние гестационного возраста и способа рождения на содержание нейротрофического фактора роста в пуповинной крови здоровых доношенных новорожденных детей / А.Ю. Морозова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66. – Спецвыпуск.

63. Оксидативный стресс и преэклампсия / А.А. Афанасьева, О.В. Смирнова, Н.В. Ржевская, Е.А. Мартюшова // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. – 2019. – Т. 11, № 4. – С. 107–117.

64. Ордиянц, И.М. Факторы пренатального риска развития преэклампсии у беременных / И.М. Ордиянц, В.Н. Крецу, А.М. Савичева // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2020. – Т. 8, № 3 (29).

65. Особенности когнитивной функции беременных. Проблема послеоперационной когнитивной дисфункции у родильниц / А.В. Щеголев, Д.М. Широков, О.А. Черных [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2020. – Т. 69, № 1. – С. 7–16.

66. Острова, И. В. Прогностическая значимость и терапевтический потенциал мозгового нейротрофического фактора BDNF при повреждении головного

мозга (обзор) / И.В. Острова, Н.В. Голубева, А.Н. Кузовлев, А.М. Голубев // Общая реаниматология. – 2019. – Т. 15, № 1. – С. 70–86.

67. Пальцын, А.А. Нейротрофический фактор мозга-BDNF / А.А. Пальцын // Патогенез. – 2019. – Т. 17, № 3. – С. 83–88.

68. Парфенов, В.А. Когнитивные расстройства / В.А. Парфенов, В.В. Захаров, И.С. Преображенская. – М.: Ремедиум, 2014. – С. 1–106.

69. Патент № 2647459 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/48. Способ прогнозирования развития критических состояний у женщин в родах и послеродовом периоде: № 2017114457: заявл. 25.04.2017: опубл. 15.03.2018 / В.В. Скрыбина, М.М. Падруль, С.Н. Берсенева, И.В. Кондратюк; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – EDN ZEDSDJ.

70. Подойницына, И.А. Теоретические аспекты послеродовой депрессии (обзор литературы) / И.А. Подойницына, О.А. Харьковская // Инновационная наука. – 2020. – № 7. – С. 113–117.

71. Поиск новых маркеров преэклампсии / К.Т. Муминова, О.В. Вавина, Е.С. Полушкина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 7. – С. 41–45.

72. Попова, Н.А. Неврологические проявления гестоза (клиническое наблюдение) / Н.А. Попова, И.Ф. Хафизова, Э.З. Якупов // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – Т. 7. – Прил. 2.

73. Попова, Н.К. Нейротрофические факторы (BDNF, GDNF) и серотонинергическая система мозга обзор / Н.К. Попова, Т.В. Ильчибаева, В.С. Науменко // Биохимия. – 2017. – Т. 82, № 3. – С. 449–459.

74. Послеродовая депрессия – факторы риска развития, клинические и терапевтические аспекты / М.А. Макарова, Ю.Г. Тихонова, Т.И. Авдеева, И.В. Игнатко // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – Т. 13, № 4. – С. 75–80.

75. Прегестационные и гестационные предпосылки near miss и материнской смертности, обусловленные преэклампсией / А.С. Оленев, В.А. Новикова, И.Н. Кос-

тин, В.Е. Радзинский // *Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения.* – 2019. – Прил. 3 (25). – С. 49–55.

76. Преэклампсия и эклампсия: новые подходы к диагностике и оценке степени тяжести / Г.М. Савельева, Р.И. Шалина, А.Г. Коноплянников, М.А. Симухина // *Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения.* – 2018. – № 4 (22). – С. 25–30.

77. Прогнозирование и лабораторная диагностика гипертензивных расстройств при беременности / А.А. Балущкина, В.Л. Тютюнник, Н.Е. Кан [и др.] // *РМЖ. Мать и дитя.* – 2019. – Т. 2, № 2. – С. 89–94.

78. Прогнозирование осложнений преэклампсии / В.К. Наволоцка, Е.С. Ляшко, Е.М. Шифман [и др.] // *ТМБВ.* – 2019. – № 2. – С. 108–117.

79. Прогнозирование осложнений преэклампсии / Н.Ю. Пылаева, Е.М. Шифман, А.В. Пылаев [и др.] // *Таврический медико-биологический вестник.* – 2019. – Т. 22, № 2. – С. 108–117.

80. Прогнозирование развития преэклампсии на основе клинико-генетических предикторов / С.Г. Цахилова, Л.В. Акуленко, Н.Ю. Сакварелидзе [и др.] // *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание.* – 2019. – Т. 13, № 4. – С. 63–69.

81. Психоэмоциональный статус женщин в дородовом и послеродовом периодах / Л.М. Литнарвич, А.С. Кучер, А.Н. Сулима [и др.] // *Таврический медико-биологический вестник.* – 2019. – Т. 22, № 1. – С. 170–175.

82. Пырегов, А.В. Акценты интенсивной терапии тяжелой преэклампсии/эклампсии и осложнений / А.В. Пырегов, К.А. Калачин // *Экстренная медицина.* – 2018. – Т. 7, № 2. – С. 280–285.

83. Расстригина, И.М. Морфогенез цитотрофобластической инвазии в течение неосложнённой и осложнённой преэклампсией беременности: дис. // *Науч.-исслед. ин-т морфологии человека РАМН,* 2015.

84. Резник, В.А. Вазоактивные факторы в патогенезе преэклампсии / В.А. Резник // *Артериальная гипертензия.* – 2006. – № 1.

85. Резник, В.А. Новые данные о патогенезе преэклампсии / В.А. Резник // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17, № 4. – С. 4–10.

86. Рекомбинантный нейротрофический фактор головного мозга (brain derived nerve factor; bdnf): панацея для мозга? / Р.Н. Аляутдин, Б.К. Романов, В.К. Лепяхин [и др.] // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2014. – № 2 (50).

87. Ретроспективный анализ материнской смертности от преэклампсии и эклампсии / А.О. Волков, В.А. Потапов, Е.Н. Клигуненко [и др.] // Rossiiskii Vestnik Akushera-Ginekologa. – 2017. – Т. 17, № 3.

88. Роль биохимических маркеров в стратификации риска развития преэклампсии: взгляд клинициста / И.В. Игнатко, В.С. Флорова, А.С. Кузнецов, Е.Ю. Кузина // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2017. – Т. 4, № 4. – С. 181–186.

89. Роль нейротрофических факторов BDNF и GDNF в регуляции гомеостаза у плода при воздействии стресс-факторов / О.В. Рождественская, А.А. Кокая, М.В. Ведунова [и др.] // Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. – 2018. – № 2. – С. 13–14.

90. Роль нейротрофических факторов плаценты в развитии мозга плода при гипергомоцистеинемии / А.В. Арутюнян, Ю.П. Милютин, И.В. Залозная [и др.] // Молекулярная медицина. – 2019. – Т. 17, № 3. – С. 3–7.

91. Рудницкая, Е.А. Нейротрофическое обеспечение головного мозга в онтогенезе и при развитии нейродегенеративных заболеваний / Е.А. Рудницкая, Н.Г. Колосова, Н.А. Стефанова // Вестник Московского университета. Серия 16. Биология. – 2016. – № 4. – С. 72–82.

92. Рябова, Е.С. Особенности течения беременности у первородящих с преэклампсией / Е.С. Рябова, Л.М. Бадалова // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2017. – Т. 11, № 1.

93. Селянина, Н.В. Влияние мозгового нейротрофического фактора на реабилитационный потенциал после черепно-мозговой травмы / Н.В. Селянина, Ю.В. Каракулова // Медицинский альманах. – 2017. – № 5 (50).

94. Сидоренко, В.Н. Преди́кторы эндотелиальной дисфункции в патогенезе преэклампсии / В.Н. Сидоренко, Л.И. Зенько // Мед. журнал. – 2020. – № 4. – С. 15–21.

95. Сидорова, И.С. Критические формы преэклампсии / И.С. Сидорова, Н.А. Никитина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. – Т. 17, № 6. – С. 4–8.

96. Сидорова, И.С. Обоснование современной концепции развития преэклампсии / И.С. Сидорова, Н.А. Никитина // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 4. – С. 26–33.

97. Сидорова, И.С. Преэклампсия как гестационный иммунокомплексный комплементопосредованный эндотелиоз / И.С. Сидорова, Н.А. Никитина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2019. – Т. 19, № 1. – С. 5–11.

98. Симанов, И.В. Особенности течения родов при преэклампсии различной степени тяжести на современном этапе / И.В. Симанов // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2020. – Т. 6, № 2.

99. Синдром задней обратимой энцефалопатии: клинический случай / А. А. Никитина, М. В. Долганов, М. И. Карпова [и др.] // Вестник Челябинской областной клинической больницы. – 2018. – № 3(41). – С. 22-26.

100. Система гемостаза у беременных, рожениц и родильниц с преэклампсией / И.Г. Мустафин, Е.Ю. Юпатов, Т.Е. Курманбаев [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2020. – Т. 14, № 4.

101. Система нейротрофинов в патогенезе легочной артериальной гипертензии и дисфункции правого желудочка / Е.М. Андреева, Н.С. Гончарова, Е.Н. Михайлов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 2. – С. 106–113.

102. Степанова, Р.Н. Преэклампсия, эклампсия: терминология и классификации / Р.Н. Степанова // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2018. – № 2.

103. Тезиков, Ю.В. Этапная стратификация беременных по риску преэклампсии / Ю. В. Тезиков, И. С. Липатов, А. Р. Азаматов [и др.] // Медицинский совет. – 2021. – № 4. – С. 174-184

104. Филимонова, Т.А. Роль мозгового нейротрофического фактора в формировании синдрома диабетической стопы / Т.А. Филимонова, Ю.В. Кара-

кулова // Неврологический вестник. Журнал им. ВМ Бехтерева. – 2018. – Т. 50, № 2. – С. 111–112.

105. Фролова, Н.И. Прогностическая модель расчета риска тяжелой преэклампсии у молодых соматически здоровых женщин / Н.И. Фролова, Т.Е. Белокриницкая, К.А. Колмакова // Гинекология. – 2020. – Т. 22, № 5.

106. Цепилов, С.В. Корреляции нейротрофинов крови с факторами сосудистого риска у пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью / С.В. Цепилов, Ю.В. Каракулова, И.В. Кондратюк // Медицинский альманах. – 2018. – № 5 (56).

107. Цепилов, С.В. Нейротрофины крови при хронической ишемии мозга / С.В. Цепилов, Ю.В. Каракулова // Пермский медицинский журнал. – 2016. – Т. 33, № 6.

108. Цхай, В.Б. Современные теории патогенеза преэклампсии. Проблема функциональных нарушений гепатобилиарной системы у беременных / В.Б. Цхай, Н.М. Яметова, М.Я. Домрачева // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2017. – Т. 11, № 1.

109. Чайка, Н.А. Преэклампсии и здоровье новорожденных / Н.А. Чайка, Л.А. Данилова, Л.А. Литвиненко // Медицина: теория и практика. – 2019. – Т. 4, № 5. – С. 593–594.

110. Чулков, В.С. Артериальная гипертензия у беременных: дискуссионные вопросы национальных и международных рекомендаций / В.С. Чулков, А.И. Мартынов, В.А. Кокорин // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 4. – С. 46–54.

111. Чухловина, М.Л. Роль артериальной гипертензии в развитии цереброваскулярных заболеваний при беременности / М.Л. Чухловина, С.Е. Медведев // Артериальная гипертензия. – 2018. – Т. 24, № 5.

112. Шаповалова, О.А. Гестационно обусловленные предпосылки для материнского нарушения мозгового кровообращения / О.А. Шаповалова, В.А. Новикова, А.С. Оленев // Практическая медицина. – 2018. – Т. 16, № 6.

113. Шифман, Е.М. Преэклампсия как пролог... / Е.М. Шифман // Вестник акушерской анестезиологии. – 2019. – № 12. – С. 26.
114. Шомуродова, Д.С. Клинико-неврологические и диагностические параллели у беременных с преэклампсией / Д.С. Шомуродова, А.Т. Джурабекова, С.С. Игамова // Медицинские новости. – 2019. – № 7 (298).
115. Шомуродова, Д.С. Оптимизация диагностики и прогнозирования неврологических осложнений гестозов (обзор литературы) / Д.С. Шомуродова // Вопросы науки и образования. – 2018. – № 26 (38).
116. Щеголев, А.И. Нарушения структуры и васкуляризации ворсин плаценты при преэклампсии / А.И. Щеголев, У.Н. Туманова, В.М. Ляпин // Гинекология. – 2018. – Т. 20, № 4.
117. Щеклеина, К.В. Историческая эволюция парадигмы эклампсии/преэклампсии / К.В. Щеклеина, В.Ю. Терехина, А.В. Кобчикова // Бюллетень медицинской науки. – 2020. – № 3. – С. 24–30.
118. Юсупова, З.С. Современные представления о преэклампсии-патогенез, диагностика, прогнозирование / З.С. Юсупова, В.А. Новикова, А.С. Оленев // Практическая медицина. – 2018. – Т. 16, № 6.
119. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension / E.S. Council, J. Redon, K. Narkiewicz [et al.] // Eur Heart J. – 2013. – Т. 34. – С. 2159–2219.
120. Acute kidney injury in pregnancies complicated with preeclampsia or HELLP syndrome / J. Szczepanski, A. Griffin, S. Novotny, K. Wallace // Frontiers in medicine. – 2020. – Vol. 7. – P. 22.
121. American College of Obstetricians and Gynecologists et al. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' task force on hypertension in pregnancy // Obstetrics and gynecology. – 2013. – Vol. 122, № 5. – P. 1122–1131.
122. Andrews, R.D. Physical Health Conditions and Psychological Health During Pregnancy: dis. / R.D. Andrews // University of South Alabama, 2020.
123. Ardiani, Y. Differences in Brain-Derived Neurotrophic Factor and Matrix Metalloproteinase-9 between Appropriate Neonates between Normal Birth Weight and

Intrauterine Growth Restriction / Y. Ardiani, D. Defrin, H. Yetti // Open access Macedonian journal of medical sciences. – 2019. – Vol. 7, № 5. – P. 736.

124. Association between Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) levels in 2nd trimester amniotic fluid and fetal development / N. Antonakopoulos, Z. Iliodromiti, G. Mastorakos [et al.] // Mediators of Inflammation. – 2018. – Vol. 2018.

125. Association of BDNF Val66Met polymorphism and brain BDNF levels with major depression and suicide / M.M. Youssef, M.D. Underwood, Y.Y. Huang [et al.] // International Journal of Neuropsychopharmacology. – 2018. – Vol. 21, № 6. – P. 528–538.

126. Association of peripheral BDNF level with cognition, attention and behavior in preschool children / C.W. Yeom, Y.J. Park, S.W. Choi, S.Y. Bhang // Child and adolescent psychiatry and mental health. – 2016. – Vol. 10, № 1. – P. 1–10.

127. Association of prenatal maternal psychological distress with fetal brain growth, metabolism, and cortical maturation / Y. Wu, Y.C. Lu, M. Jacobs [et al.] // JAMA network open. – 2020. – Vol. 3, № 1. – P. 1–16.

128. Basit, S. Pre-eclampsia and risk of dementia later in life: nationwide cohort study / S. Basit, J. Wohlfahrt, H.A. Boyd // Bmj. – 2018. – Vol. 363.

129. BDNF Val66Met was associated with the susceptibility of PE but irrespective of neonatal poor prognosis in a Han population: a case-control study / C. Guan, M. Zhang, L. Zhang [et al.] // Authorea Preprints. – 2020.

130. BDNF-TrkB signaling in oxytocin neurons contributes to maternal behavior / K.R. Maynard, J.W. Hobbs, B.N. Phan [et al.] // Elife. – 2018. – Vol. 7. – P. 1–16.

131. Bharadwaj, S.K. Oxidative stress, antioxidant status and neurodevelopmental outcome in neonates born to pre-eclamptic mothers / S.K. Bharadwaj, B. Vishnu Bhat, V. Vickneswaran [et al.] // The Indian Journal of Pediatrics. – 2018. – Vol. 85, № 5. – P. 351–357.

132. BDNF methylation in mothers and newborns is associated with maternal exposure to war trauma / D.A. Kertes, S.S. Bhatt, H.S. Kamin [et al.] // Clinical Epigenetics. – 2017. – Vol. 9, № 1. – P. 1–12.

133. Brain structure in women at risk of postpartum psychosis: an MRI study / M. Fusté, A. Pauls, A. Worker [et al.] // *Translational psychiatry*. – 2017. – Vol. 7, № 12. – P. 1–9.

134. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and neurotrophin 3 (NT3) levels in post-mortem brain tissue from patients with depression compared to healthy individuals—a proof of concept study / A. Sheldrick, S. Camara, M. Ilieva [et al.] // *European Psychiatry*. – 2017. – Vol. 46. – P. 65–71.

135. Brain-derived neurotrophic factor and supraoptic vasopressin neurons in hyponatremia / K. Balapattabi, J.T. Little, M. Bachelor, J.T. Cunningham // *Neuroendocrinology*. – 2020. – Vol. 110, № 7–8. – P. 630–641.

136. Brain-derived neurotrophic factor: a key molecule for memory in the healthy and the pathological brain / M. Miranda, J.F. Morici, M.B. Zanoni, P. Bekinschtein // *Frontiers in cellular neuroscience*. – 2019. – P. 363.

137. Brown, M.A. Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice / M.A. Brown, L.A. Magee, L.C. Kenny [et al.] // *Hypertension*. – 2018. – Vol. 72, № 1. – P. 24–43.

138. Cerebral white matter lesions, subjective cognitive failures, and objective neurocognitive functioning: a follow-up study in women after hypertensive disorders of pregnancy / I.R. Postma, A. Bouma, J.C. De Groot [et al.] // *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. – 2016. – Vol. 38, № 5. – P. 585–598.

139. Chapuis-de-Andrade, S. Association between depression and hypertensive disorders during pregnancy: an integrative review / S. Chapuis-de-Andrade, A. Parisotto, B.E. Pinheiro da Costa [et al.] // *Nereis*. – 2019. – № 11. – P. 135–145.

140. Clinical and anamnestic risk factors for the development of preeclampsia in pregnant women / N.E. Kan, L.A. Bednyagin, N.V. Dolgushina [et al.] // *Obstetrics and Gynecology*. – 2016. – Vol. 6. – P. 39–44.

141. Colucci-D'Amato, L. Neurotrophic Factor BDNF, Physiological Functions and Therapeutic Potential in Depression, Neurodegeneration and Brain Cancer / L. Colucci-D'Amato, L. Speranza, F. Volpicelli // *International journal of molecular sciences*. – 2020. – Vol. 21, № 20. – P. 77.

142. Comparison of risk factors and outcomes of gestational hypertension and pre-eclampsia / M. Shen, G.N. Smith, M. Rodger [et al.] // *PloS one*. – 2017. – Vol. 12, № 4. – P. 1–13.

143. Coroyannakis, C. Management of hypertension in the obese pregnant patient / C. Coroyannakis, A. Khalil // *Current hypertension reports*. – 2019. – Vol. 21, № 3. – P. 1–7.

144. Correlations between serum BDNF levels and neurodevelopmental outcomes in infants of mothers with gestational diabetes / C.H. Su, T.Y. Liu, I.T. Chen [et al.] // *Pediatrics & Neonatology*. – 2021. – Vol. 62, № 3. – P. 298–304.

145. Craige, S.M. Reactive Oxygen Species in Endothelial Function—From Disease to Adaptation / S.M. Craige, S. Kant, J.F. Keaney Jr // *Circulation Journal*. – 2015. – Vol. 79, № 6. – P. 1145–1155.

146. Decreased plasma concentrations of brain-derived neurotrophic factor in preeclampsia / L.O. Perucci, E.L.M. Vieira, A.L. Teixeira [et al.] // *Clinica Chimica Acta*. – 2017. – Vol. 43, № 3. – P. 232–234.

147. Dehno, S.H. Correlation Between Divided Doses of Chronic Antihypertensive Drugs and Pregnancy Outcomes / S.H. Dehno, S. Taghavi, N. Ayati // *International Journal of Women's Health and Reproduction Sciences*. – 2020. – Vol. 8, № 3. – P. 328–332.

148. Determinants of preeclampsia among pregnant mothers attending antenatal care (ANC) and delivery service in gedeo zone, southern Ethiopia: case control-study / M. Mareg, A. Molla, S. Dires [et al.] // *International Journal of Women's Health*. – 2020. – Vol. 12. – P. 567.

149. Development of postpartum depression in pregnant women with preeclampsia: a retrospective study / L. Chen, X. Wang, Q. Ding [et al.] // *BioMed research international*. – 2019. – Vol. 2019.

150. Diagnosis of HELLP syndrome: a 10-year survey in a perinatology centre / K. Rimaitis, L. Grauslyte, A. Zavackiene [et al.] // *International journal of environmental research and public health*. – 2019. – Vol. 16, № 1. – P. 109.

151. Duman, R.S. Role of BDNF in the pathophysiology and treatment of depression: Activity dependent effects distinguish rapid acting antidepressants / R.S. Duman, S. Deyama, M.V. Fogaça // *European Journal of Neuroscience*. – 2021. – Vol. 53, № 1. – P. 126–139.

152. Early weaning increases anxiety via brain-derived neurotrophic factor signaling in the mouse prefrontal cortex / T. Kikusui, N. Kanbara, M. Ozaki [et al.] // *Scientific reports*. – 2019. – Vol. 9, № 1. – P. 1–10.

153. Effect of HELLP syndrome on acute kidney injury in pregnancy and pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis / Q. Liu, G.J. Ling, S.Q. Zhang, W.Q. Zhai [et al.] // *BMC Pregnancy and Childbirth*. – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 1–9.

154. Effect of maternal depression on brain-derived neurotrophic factor levels in fetal cord blood / E.O. Sonmez, F. Uguz, M. Sahingoz [et al.] // *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*. – 2019. – Vol. 17, № 2. – P. 308.

155. Effect of short-term exercise training on brain-derived neurotrophic factor signaling in spontaneously hypertensive rats / A. Monnier, P. Garnier, A. Quirie [et al.] // *Journal of hypertension*. – 2017. – Vol.35, № 2. – P. 279–290.

156. Epidemiology of mental disorders during pregnancy and link to birth outcome: a large-scale retrospective observational database study including 38,000 pregnancies / S. Wallwiener, M. Goetz, A. Lanfer [et al.] // *Archives of Gynecology and Obstetrics*. – 2019. – Vol. 299, № 3. – P. 755–763.

157. First trimester prediction of HELLP syndrome / N. Oliveira, L.C. Poon, K.H. Nicolaides, A.A. Baschat // *Prenatal diagnosis*. – 2016. – Vol. 36, № 1. – P. 29–33.

158. GAD-7 and PHQ-9 measurement of perinatal anxiety and depression in women with hypertensive disorders of pregnancy in Yaounde, Cameroon / F. Essiben, E.M.N. Um, S. Ojong [et al.] // *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*. – 2016. – Vol. 7, № 6. – P. 2069–2075.

159. Harmon, A.C. The role of inflammation in the pathology of preeclampsia / A.C. Harmon, D.C. Cornelius, L.M. Amaral [et al.] // *Clinical science*. – 2016. – Vol. 130, № 6. – P. 409–419.

160. Hepatic infarction induced by HELLP syndrome: a case report and review of the literature / Q. Guo, Z. Yang, J. Guo [et al.] // *BMC pregnancy and childbirth*. – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 1–4.

161. Hinkosa, L. Risk factors associated with hypertensive disorders in pregnancy in Nekemte referral hospital, from July 2015 to June 2017, Ethiopia: case-control

study / L. Hinkosa, A. Tamene, N. Gebeyehu // *BMC pregnancy and childbirth*. – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 1–9.

162. Hutchens, B.F. Risk factors for postpartum depression: an umbrella review / B.F. Hutchens, J. Kearney // *Journal of midwifery & women's health*. – 2020. – Vol. 65, № 1. – P. 96–108.

163. Hypertension, anxiety, and blood-brain barrier permeability are increased in postpartum severe preeclampsia/hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome rats / K. Wallace, C. Bean, T. Bowles [et al.] // *Hypertension*. – 2018. – Vol. 72, № 4. – P. 946–954.

164. Hypertensive Disorders of Pregnancy and Medication Use in the 2015 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study / L.F. Leal, S.M. Grandi, V.I. Miranda [et al.] // *International journal of environmental research and public health*. – 2020. – Vol. 17. – P. 1–14.

165. Incidence, characteristics, maternal complications, and perinatal outcomes associated with preeclampsia with severe features and HELLP syndrome / K. Kongwattanakul, P. Saksiriwuttho, S. Chaiyarach, K. Thepsuthammarat // *International journal of women's health*. – 2018. – Vol. 10. – P. 371.

166. Increased BMI has a linear association with late-onset preeclampsia: A population-based study / P.Y. Robillard, G. Dekker, M. Scioscia [et al.] // *PloS one*. – 2019. – Vol. 14, № 10. – P. 1–14.

167. Jelliffe-Pawłowski, L.L. Prediction of preterm birth with and without preeclampsia using mid-pregnancy immune and growth-related molecular factors and maternal characteristics / L.L. Jelliffe-Pawłowski, L. Rand, B. Bedell [et al.] // *Journal of Perinatology*. – 2018. – Vol. 38, № 8. – P. 963–972.

168. Longitudinal assessment of brain-derived neurotrophic factor in Sardinian psychotic patients (LABSP): a protocol for a prospective observational study / D. Primavera, M. Manchia, L. Deriu [et al.] // *BMJ open*. – 2017. – Vol. 7, № 5. – P. 1–9.

169. Lüscher, T.F. Biology of the endothelium / T.F. Lüscher, M. Barton // *Clinical cardiology*. – 1997. – Vol. 20. – P. II-3–II-10.

170. Malmström, O. HELLP syndrome, risk factors in first and second pregnancy: a population based cohort study / O. Malmström, N.H. Morken // *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. – 2018. – Vol. 97, № 6. – P. 709–716.

171. Maternal and neonatal outcomes in women with severe early onset pre-eclampsia before 26 weeks of gestation, a case series / M.F. Van Oostwaard, L. van Eerden, M.W. de Laat [et al.] // *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. – 2017. – Vol. 124, № 9. – P. 1440–1447.

172. Maternal hypertensive pregnancy disorders and mental disorders in children / M. Lahti-Pulkkinen, P. Girchenko, S. Tuovinen [et al.] // *Hypertension*. – 2020. – Vol. 75, № 6. – P. 1429–1438.

173. Maternal obesity and severe pre-eclampsia among immigrant women: a mediation analysis / A. Siddiqui, C. Deneux-Tharoux, D. Luton [et al.] // *Scientific reports*. – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 1–9.

174. Maternal trauma and fear history predict BDNF methylation and gene expression in newborns / S.R. Pilkay, T. Combs-Orme, F. Tylavsky [et al.] // *PeerJ*. – 2020. – Vol. 8. – P. 1–15.

175. Mattina, G.F. Inflammation, depression and cardiovascular disease in women: The role of the immune system across critical reproductive events / G.F. Mattina, R.J. Van Lieshout, M. Steiner // *Therapeutic advances in cardiovascular disease*. – 2019. – Vol. 13. – P. 1–26.

176. McKenzie, K.A. Retrospective Study of Neonatal Outcome in Preeclampsia at the University Hospital of the West Indies: A Resource-limited Setting / K.A. McKenzie, H.A. Trotman // *Journal of tropical pediatrics*. – 2019. – Vol. 65, № 1. – P. 78–83.

177. Metabolomic biomarkers in midtrimester maternal plasma can accurately predict the development of preeclampsia / S.M. Lee, Y. Kang, E.M. Lee [et al.] // *Scientific reports*. – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 1–11.

178. Methyl dopa as an inductor of postpartum depression and maternal blues: A review / M. Wiciński, B. Malinowski, O. Puk [et al.] // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2020. – Vol. 127. – P. 110196.

179. miR-210 inhibits trophoblast invasion and is a serum biomarker for preeclampsia / L. Anton, A.O. Oларerin-George, N. Schwartz [et al.] // *The American journal of pathology*. – 2013. – Vol. 183, № 5. – P. 1437–1445.

180. Monteith, C. The assessment of maternal haemodynamic profile via trans-thoracic bioimpedance as a screening tool for the early prediction of preeclampsia (PE) and normotensive fetal growth restriction (FGR): дис. / C. Monteith // *Royal College of Surgeons in Ireland*. – 2018.

181. National Guideline Alliance (UK). Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK). – 2019, Jun. – PMID: 31498578.

182. Neurodevelopmental consequences in offspring of mothers with preeclampsia during pregnancy: underlying biological mechanism via imprinting genes / Y. Nomura, R.M. John, A.B. Janssen [et al.] // *Archives of gynecology and obstetrics*. – 2017. – Vol. 295, № 6. – P. 1319–1329.

183. Notaras, M. Neurobiology of BDNF in fear memory, sensitivity to stress, and stress-related disorders / M. Notaras, M. van den Buuse // *Molecular Psychiatry*. – 2020. – Vol. 25, № 10. – P. 2251–2274.

184. Obesity and preeclampsia: common pathophysiological mechanisms / P. Lopez-Jaramillo, J. Barajas, S.M. Rueda-Quijano [et al.] // *Frontiers in physiology*. – 2018. – Vol. 9. – P. 18–38.

185. Olson, K.N. Obesity “complements” preeclampsia / K.N. Olson, L.M. Redman, J.L. Sones // *Physiological genomics*. – 2019. – Vol. 51, № 3. – P. 73–76.

186. Oxidative stress in preeclampsia and placental diseases / R. Aouache, L. Biquard, D. Vaiman, F. Miralles // *International journal of molecular sciences*. – 2018. – Vol. 19, № 5. – P. 1496.

187. Peripartum cardiomyopathy and HELLP syndrome in a previously healthy multiparous woman: A case report / S. Quevedo, C. Bekele, P.D. Thompson [et al.] // *SAGE Open Medical Case Reports*. – 2020. – Vol. 8. – P. 1–5.

188. Phillips, C. Brain-derived neurotrophic factor, depression, and physical activity: making the neuroplastic connection / C. Phillips C. // *Neural plasticity*. – 2017. – Vol. 2017.

189. Physical training and hypertension have opposite effects on endothelial brain-derived neurotrophic factor expression / A. Prigent-Tessier, A. Quirie, K. Maguin-Gate [et al.] // *Cardiovascular research*. – 2013. – Vol. 100, № 3. – P. 374–382.

190. Placental expression of AChE, $\alpha 7nAChR$ and NF- κB in patients with preeclampsia / L. Zheng, L. Shi, Z. Zhou [et al.] // *Ginekologia Polska*. – 2018. – Vol. 89, № 5. – P. 249–255.

191. Planned early delivery or expectant management for late preterm preeclampsia (PHOENIX): a randomised controlled trial / L.C. Chappell, P. Brocklehurst, M.E. Green [et al.] // *The Lancet*. – 2019. – Vol. 394, № 10204. – P. 1181–1190.

192. Polymorphisms in the inflammatory pathway genes and the risk of preeclampsia in Sinhalese women / P.H. Andraweera, G.A. Dekker, R.W. Jayasekara [et al.] // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. – 2016. – Vol. 29, № 7. – P. 1072–1076.

193. Postpartum depression among women with pre-eclampsia and eclampsia in Tanzania; a call for integrative intervention / B. Mbarak, C. Kilewo, S. Kuganda [et al.] // *BMC pregnancy and childbirth*. – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 1–8.

194. Potential spatial distribution of the newly introduced long-horned tick, *Haemaphysalis longicornis* in North America / R.K. Raghavan, S.C. Barker, M.E. Cobos [et al.] // *Scientific reports*. – 2019. – Vol. 9, № 1. – P. 1–8.

195. Preeclampsia and cognitive impairment later in life / J.A. Fields, V.D. Garovic, M.M. Mielke [et al.] // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2017. – Vol. 217, № 1. – P. 74.

196. Preeclampsia: risk factors, diagnosis, management, and the cardiovascular impact on the offspring / R. Fox, J. Kitt, P. Leeson [et al.] // *Journal of clinical medicine*. – 2019. – Vol. 8, № 10. – P. 16–25.

197. Prevalence and risk factors of postpartum depression, general depressive symptoms, anxiety and stress (PODSAS) among mothers during their 4-week postnatal follow-up in five public health clinics in Perak: A study protocol for a cross-sectional study / S.A.M/ Redzuan, P. Suntharalingam, T. Palaniyappan [et al.] // *BMJ open*. – 2020. – Vol. 10, № 6. – P. 1–8.

198. Prevalence of chronic kidney disease after preeclampsia / V.A.L. Van Balen, J.J. Spaan, T. Cornelis, M.E.A. Spaanderman // *Journal of nephrology*. – 2017. – Vol. 30, № 3. – P. 403–409.

199. Qiu, C. Associations of depression and depressive symptoms with preeclampsia: results from a Peruvian case-control study / C. Qiu, S.E. Sanchez, N. Lam [et al.] // *BMC women's health*. – 2007. – Vol. 7, № 1. – P. 1–7.

200. Queensland Clinical Guidelines. Hypertension and pregnancy. Guideline No. MN21.13-V8-R26. Queensland Health. February 2021. Available from: <http://www.health.qld.gov.au/qcg> (accessed 4 October 2021).

201. Reduced neonatal brain-derived neurotrophic factor is associated with autism spectrum disorders / K. Skogstrand, C.M. Hagen, N. Borbye-Lorenzen [et al.] // *Translational psychiatry*. – 2019. – Vol. 9, № 1. – P. 1–9.

202. Relationship between brain-derived neurotrophic factor (Bdnf) and sleep on depression: a critical review / B.C. Monteiro, S. Monteiro, M. Candida [et al.] // *Clinical practice and epidemiology in mental health: CP & EMH*. – 2017. – Vol. 13. – P. 213.

203. Risk and protective effects of serotonin and BDNF genes on stress-related adult psychiatric symptoms / P.G. Nestor, K. O'Donovan, H.E. Lapp [et al.] // *Neurobiology of stress*. – 2019. – Vol. 11. – P. 100–186.

204. Risk of depression in the adolescent and adult offspring of mothers with perinatal depression: a systematic review and meta-analysis / V. Tirumalaraju, R. Suchting, J. Evans [et al.] // *JAMA network open*. – 2020. – Vol. 3, № 6. – P. 1–14.

205. Roberts, L.M. Hypertension in pregnancy: gaining insight into women's mental health and birth experience 6-12 months postpartum / L.M. Roberts. – 2019.

206. Screening for pre eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation / M.Y. Tan, A. Syngelaki, L.C. Poon [et al.] // *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. – 2018. – Vol. 52, № 2. – P. 186–195.

207. Septiani, T. The effect of obesity on incidence of preeclampsia on pregnancy: A Systematic Literature Review / T. Septiani, Y. Satriyandari, D.A. Astuti // *Proceeding International Conference*. – 2019. – Vol. 1, № 1. – P. 905–913.

208. Serudji, J. The Taylor Minnesota Anxiety Scale (TMAS) Maternal Anxiety Score Difference Between Preeclampsia And Normal Pregnancy / J. Serudji, R. Machmud // *Andalas Obstetrics And Gynecology Journal*. – 2018. – Vol. 2, № 2. – P. 92–100.
209. Serum adipocytokines and adiposity as predictive indices of preeclampsia / A.T. Bawah, F.A. Yeboah, S. Nanga, H. Alidu // *Clinical Hypertension*. – 2020. – Vol. 26, № 1. – P. 1–11.
210. Serum BDNF levels before and after the development of mood disorders: a case–control study in a population cohort / K. Ihara, H. Yoshida, P.B. Jones [et al.] // *Translational psychiatry*. – 2016. – Vol. 6, № 4. – P. 1–7.
211. Serum BDNF: a potential biomarker for major depressive disorder and antidepressant response prediction / A. Halaris, A. Sharma, E. Meresh [et al.] // *J. Depress. Anxiety*. – 2015. – Vol. 4, № 179. – P. 10.
212. Stanne, T.M. Low circulating acute brain-derived neurotrophic factor levels are associated with poor long-term functional outcome after ischemic stroke / T.M. Stanne, N.D. Åberg, S. Nilsson [et al.] // *Stroke*. – 2016. – Vol. 47, № 7. – P. 1943–1945.
213. Starling, S. A molecular signal for preeclampsia / S. Starling // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2020. – Vol. 16, № 9. – P. 471–471.
214. Stevens, W. Short-term costs of preeclampsia to the United States health care system / W. Stevens, T. Shih, D. Incerti [et al.] // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2017. – Vol. 217, № 3. – P. 237–248. e16.
215. Stewart, G. Puerperal Psychosis: A brief review and unusual case report / G. Stewart // *Malawi Medical Journal*. – 2019. – Vol. 31, № 2. – P. 161–163.
216. Syncytiotrophoblast extracellular microvesicle profiles in maternal circulation for noninvasive diagnosis of preeclampsia / L. Levine, A. Habertheuer, C. Ram [et al.] // *Scientific Reports*. – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 1–11.
217. The association between pre pregnancy body mass index and risk of preeclampsia: a registry based study from Tanzania / D. Mrema, R.T. Lie, T. Østbye [et al.] // *BMC pregnancy and childbirth*. – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 1–8.

218. The placenta protects the fetal circulation from anxiety-driven elevations in maternal serum levels of brain-derived neurotrophic factor / H. Dingsdale, X. Nan, S.M. Garay [et al.] // *Translational psychiatry*. – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 1–12.

219. Thombre, M.K. Association between pre-pregnancy depression/anxiety symptoms and hypertensive disorders of pregnancy / M.K. Thombre, N.M. Talge, C. Holzman // *Journal of Women's Health*. – 2015. – Vol. 24, № 3. – P. 228–236.

220. Tong, S. Preventing preeclampsia with aspirin: does dose or timing matter? / S. Tong, B.W. Mol, S.P. Walker // *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. – 2017. – Vol. 216, № 2. – P. 95–97.

221. Total and fetal circulating cell-free DNA, angiogenic, and antiangiogenic factors in preeclampsia and HELLP syndrome / R. Muñoz-Hernández, P. Medrano-Campillo, M.L. Miranda [et al.] // *American journal of hypertension*. – 2017. – Vol. 30, № 7. – P. 673–682.

222. Use of antidepressants and anxiolytics in early pregnancy and the risk of preeclampsia and gestational hypertension: a prospective study / N. Bernard, J.C. Forest, G.M. Tarabulsky [et al.] // *BMC pregnancy and childbirth*. – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 1–9.

223. Vasopressin, depression, pain & preeclampsia / J.A. Vignato, S. Scroggins, W. Hamilton [et al.] // *Proceedings in Obstetrics and Gynecology*. – 2018. – Vol. 8, № 3. – P. 1–2.

224. Winship, A., Interleukin 11 is upregulated in preeclampsia and leads to inflammation and preeclampsia features in mice / A. Winship, E. Dimitriadis // *Journal of reproductive immunology*. – 2018. – Vol. 125. – P. 32–38.

225. World Health Organization et al. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. – 2011.

Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE)
(Mini-Mental State Examination)

Краткое исследование психического состояния является наиболее широко распространенной методикой для скрининга и оценки тяжести деменции.

ОЦЕНКА КОГНИТИВНОЙ СФЕРЫ (баллы)

1. Ориентировка во времени: 0 – 5

Назовите дату (число, месяц, год, день недели).

2. Ориентировка в месте: 0 – 5

Где мы находимся? (страна, область, город, клиника, комната).

3. Восприятие: 0 – 3

Повторите три слова: карандаш, дом, копейка.

4. Концентрация внимания: 0 – 5

Серийный счет («от 100 отнять 7») – пять раз.

Либо: Произнесите слово «земля» наоборот.

5. Память 0 – 3

Припомните 3 слова (см. п. 3).

6. Речь 0 – 2

Называние (ручка и часы).

Повторите предложение: «Никаких если, и или но».

7. 3-этапная команда: 0 – 1

«Возьмите правой рукой лист бумаги, сложите его вдвое и положите на стол».

8. Чтение: «Прочтите и выполните» 0 – 3

а) Закройте глаза;

б) напишите предложение.

9. Срисуйте рисунок 0 – 3.

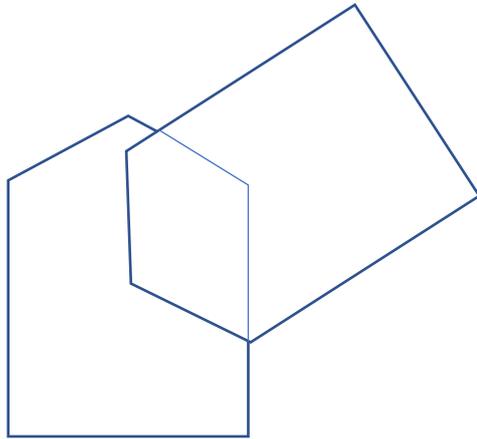


Рисунок 1 – Образец изображения, используемый в шкале MMSE

Инструкция:

1. Ориентировка во времени. Попросите больного полностью назвать сегодняшнее число, месяц, год и день недели. Максимальный балл (5) дается, если больной самостоятельно и правильно называет число, месяц и год. Если приходится задавать дополнительные вопросы, ставится 4 балла. Дополнительные вопросы могут быть следующие: если больной называет только число, спрашивают «Какого месяца?», «Какого года?», «Какой день недели?». Каждая ошибка или отсутствие ответа снижает оценку на один балл.

2. Ориентировка в месте. Задается вопрос: «Где мы находимся?». Если больной отвечает не полностью, задаются дополнительные вопросы. Больной должен назвать страну, область, город, учреждение, в котором происходит обследование, номер комнаты (или этаж). Каждая ошибка или отсутствие ответа снижает оценку на один балл.

3. Восприятие. Дается инструкция: «Повторите и постарайтесь запомнить три слова: карандаш, дом, копейка». Слова должны произноситься максимально разборчиво со скоростью одно слово в секунду. Правильное повторение слова

больным оценивается в один балл для каждого из слов. Следует предъявлять слова столько раз, сколько это необходимо, чтобы испытуемый правильно их повторил. Однако оценивается в баллах лишь первое повторение.

4. Концентрация внимания. Просят последовательно вычитать из 100 по 7. Достаточно пяти вычитаний (до результата «65»). Каждая ошибка снижает оценку на один балл. Другой вариант: просят произнести слово «земля» наоборот. Каждая ошибка снижает оценку на один балл. Например, если произносится «ямлез» вместо «ялмез» ставится 4 балла; если «ямлзе» – 3 балла и т.д.

5. Память. Просят больного вспомнить слова, которые заучивались в п. 3. Каждое правильно названное слово оценивается в один балл.

6. Речь. Показывают ручку и спрашивают: «Что это такое?», аналогично – часы. Каждый правильный ответ оценивается в один балл. Просят больного повторить вышеуказанную сложную в грамматическом отношении фразу. Правильное повторение оценивается в один балл.

7. Устно дается команда, которая предусматривает последовательное совершение трех действий. Каждое действие оценивается в один балл.

8–9. Даются три письменных команды; больного просят прочитать их и выполнить. Команды должны быть написаны достаточно крупными печатными буквами на чистом листе бумаги. Правильное выполнение второй команды предусматривает, что больной должен самостоятельно написать осмысленное и грамматически законченное предложение. При выполнении третьей команды больному дается образец (два пересекающихся пятиугольника с равными углами), который он должен перерисовать на нелинованной бумаге. Если при перерисовке возникают пространственные искажения или несоединение линий, выполнение команды считается неправильным. За правильное выполнение каждой из команд дается один балл.

**Опросник самодиагностики когнитивного расстройства
МакНейра – Кана (McNair & Kahn)**

№ п/п	Утверждение	Ответ, балл
1	Я забываю номера телефонов, по которым регулярно звоню	
2	Я не помню, что куда положил	
3	Оторвавшись от чтения, я не могу найти место, которое читал	
4	Когда я делаю покупки, я пишу на бумаге, что нужно купить, чтобы ничего не забыть	
5	Из-за забывчивости я пропускаю важные встречи, свидания и занятия	
6	Я забываю дела, которые планирую по дороге с работы домой	
7	Я забываю имена и фамилии знакомых людей	
8	Мне трудно сосредоточиться на работе, которую делаю	
9	Мне трудно припомнить содержание только что просмотренной телепередачи	
10	Я не узнаю знакомых людей	
11	Я теряю нить разговора при общении с людьми	
12	Я забываю имена и фамилии людей, с которыми знакомлюсь	
13	Когда мне что-то говорят, мне трудно сосредоточиться	
14	Я забываю, какой сегодня день недели	
15	Мне приходится проверять и перепроверять, закрыл ли я дверь и выключил ли плиту	
16	Я делаю ошибки при письме, печатании или подсчетах на калькуляторе	
17	Я часто отвлекаюсь	
18	Мне необходимо несколько раз выслушивать инструкции, чтобы их запомнить	
19	Мне трудно сосредоточиться на том, что я читаю	
20	Я забываю, что мне сказали	
21	Мне трудно сосчитать сдачу в магазине	
22	Я все делаю очень медленно	
23	Я ощущаю пустоту в голове	
24	Я забываю, какое сегодня число	

Ответы:

0 – никогда;

1 – редко;

2 – иногда;

3 – часто;

4 – очень часто.

**Шкала-самоопросник выявления депрессии CES-D
(The Center for epidemiologic Studies Depression Scale)**

Шкала включает 20 пунктов, каждый из которых определяет субъективную частоту симптомов депрессии и проранжирован от 0 (симптом обнаруживается очень редко или вообще никогда) до 3 (симптом присутствует постоянно). Ниже приведены вопросы, касающиеся Вашего самочувствия, активности, эмоционального состояния в течение последнего месяца. Выберите ответ, который наилучшим образом соответствует Вашему сегодняшнему состоянию.

1. Я нервничаю по поводу того, что раньше меня не беспокоило 0 – Очень редко или никогда 1 – Иногда 2 – Значительную часть времени 3 – Практически все время	6. Я чувствую подавленность 0 – Очень редко или никогда 1 – Иногда 2 – Значительную часть времени 3 – Практически все время	11. У меня плохой ночной сон 0 – Редко или никогда 1 – Иногда 2 – Значительную часть времени 3 – Практически все время	16. Жизнь доставляет мне удовольствие 0 – Практически все время 1 – Значительную часть времени 2 – Иногда 3 – Очень редко или никогда
2. Я не получаю удовольствия от еды, у меня плохой аппетит 0 – Очень редко 1 – Иногда 2 – Значительную часть времени 3 – Практически все время	7. Все, что я делаю, требует от меня дополнительных усилий 0 – Очень редко или никогда 1 – Иногда 2 – Значительную часть времени 3 – Практически все время	12. Я чувствую себя счастливым человеком 0 – Практически все время 1 – Значительную часть времени 2 – Иногда 3 – Очень редко или никогда	17. Я легко могу заплакать 0 – Очень редко или никогда 1 – Иногда 2 – Значительную часть времени 3 – Практически все время
3. Несмотря на помощь друзей и членов моей семьи, мне не удастся избавиться от чувства тоски 0 – Очень редко или никогда 1 – Иногда 2 – Значительную часть времени 3 – Практически все время	8. Я надеюсь на хорошее будущее 0 – Практически все время 1 – Значительную часть времени 2 – Иногда 3 – Очень редко или никогда	13. Мне кажется, что я стал меньше говорить 0 – Очень редко или никогда 1 – Иногда 2 – Значительную часть времени 3 – Практически все время	18. Я испытываю грусть, хандру 0 – Практически все время 1 – Значительную часть времени 2 – Иногда 3 – Очень редко или никогда

<p>4. Мне кажется, что я не хуже других 0 – Практически все время 1 – Значительную часть времени 2 – Иногда 3 – Очень редко</p>	<p>9. Мне кажется, что моя жизнь сложилась неудачно 0 – Очень редко или никогда 1 – Иногда 2 – Значительную часть времени 3 – Практически все время</p>	<p>14. Меня беспокоит чувство одиночества 0 – Очень редко или никогда 1 – Иногда 2 – Значительную часть времени 3 – Практически все время</p>	<p>19. Мне кажется, что люди меня не любят 0 – Очень редко или никогда 1 – Иногда 2 – Значительную часть времени 3 – Практически все время</p>
<p>5. Мне трудно сконцентрироваться на том, чем приходится заниматься 0 – Очень редко или никогда 1 – Иногда 2 – Значительную часть времени 3 – Практически все время</p>	<p>10. Я испытываю беспокойство, страхи 0 – Очень редко или никогда 1 – Иногда 2 – Значительную часть времени 3 – Практически все время</p>	<p>15. Окружающие настроены недружелюбно ко мне 0 – Очень редко или никогда 1 – Иногда 2 – Значительную часть времени 3 – Практически все время</p>	<p>20. У меня нет сил и желания начинать что-либо делать 0 – Очень редко или никогда 1 – Иногда 2 – Значительную часть времени 3 – Практически все время</p>

0–17 баллов – норма;

18–26 баллов – легкая депрессия;

27–30 баллов – депрессия средней тяжести;

31 балл и выше – тяжелая депрессия.

**Методика Ч.Д. Спилбергера на выявление
реактивной и личностной тревожности
(адаптирована на русский язык Ю.Л. Ханиным)**

Тестирование по методике Спилбергера – Ханина проводится с применением двух бланков: один бланк для измерения показателей ситуативной тревожности, а второй – для измерения уровня личностной тревожности.

Инструкция: прочитайте каждое из приведённых предложений и зачеркните цифру в соответствующей графе справа в зависимости от того, как вы себя чувствуете в данный момент. Над вопросами долго не задумывайтесь, поскольку правильных и неправильных ответов нет.

Бланк 1. Шкала реактивной тревожности (РТ)

№ п/п	Суждение	Нет, это не так	Пожа- луй, так	Верно	Совер- шенно верно
1	Я спокоен	1	2	3	4
2	Мне ничто не угрожает	1	2	3	4
3	Я нахожусь в напряжении	1	2	3	4
4	Я внутренне скован	1	2	3	4
5	Я чувствую себя свободно	1	2	3	4
6	Я расстроен	1	2	3	4
7	Меня волнуют возможные неудачи	1	2	3	4
8	Я ощущаю душевный покой	1	2	3	4
9	Я встревожен	1	2	3	4
10	Я испытываю чувство внутреннего удовлетворения	1	2	3	4
11	Я уверен в себе	1	2	3	4
12	Я нервничаю	1	2	3	4
13	Я не нахожу себе места	1	2	3	4
14	Я взвинчен	1	2	3	4
15	Я не чувствую скованности, напряжённости	1	2	3	4
16	Я доволен	1	2	3	4
17	Я озабочен	1	2	3	4
18	Я слишком возбуждён, и мне не по себе	1	2	3	4
19	Мне радостно	1	2	3	4
20	Мне приятно	1	2	3	4

Бланк 2. Шкала личностной тревожности (ЛТ)

№ п/п	Суждение	Никогда	Почти никогда	Часто	Почти всегда
1	У меня бывает приподнятое настроение	1	2	3	4
2	Я бываю раздражительным	1	2	3	4
3	Я легко могу расстроиться	1	2	3	4
4	Я хотел бы быть таким же удачливым, как и другие	1	2	3	4
5	Я сильно переживаю неприятности и долго не могу о них забыть	1	2	3	4
6	Я чувствую прилив сил, желание работать	1	2	3	4
7	Я спокоен, хладнокровен и собран	1	2	3	4
8	Меня тревожат возможные трудности	1	2	3	4
9	Я слишком переживаю из-за пустяков	1	2	3	4
10	Я бываю вполне счастлив	1	2	3	4
11	Я всё принимаю близко к сердцу	1	2	3	4
12	Мне не хватает уверенности в себе	1	2	3	4
13	Я чувствую себя незащищенным	1	2	3	4
14	Я стараюсь избегать критических ситуаций и трудностей	1	2	3	4
15	У меня бывает хандра	1	2	3	4
16	Я бываю доволен	1	2	3	4
17	Всякие пустяки отвлекают и волнуют меня	1	2	3	4
18	Бывает, что я чувствую себя неудачником	1	2	3	4
19	Я уравновешенный человек	1	2	3	4
20	Меня охватывает беспокойство, когда я думаю о своих делах и заботах	1	2	3	4

При интерпретации показателей можно использовать следующие ориентировочные оценки тревожности:

до 30 баллов – низкая;

31 – 44 балла – умеренная;

45 и более – высокая.

ШКАЛА (ТЕСТ-ОПРОСНИК) БЕКА

Инструкция. Вам предлагается ряд утверждений. Выберите одно утверждение в каждой группе, которое лучше всего описывает Ваше состояние за прошедшую неделю, включая сегодняшний день. Обведите кружком номер утверждения, которое Вы выбрали. Если в группе несколько утверждений в равной мере хорошо описывают Ваше состояние, обведите каждое из них. Прежде чем сделать выбор, внимательно прочтите все утверждения в каждой группе.

1	0 – Я не чувствую себя несчастным. 1 – Я чувствую себя несчастным. 2 – Я все время несчастен и не могу освободиться от этого чувства. 3 – Я настолько несчастен и опечален, что не могу этого вынести.
2	0 – Думая о будущем, я не чувствую себя особенно разочарованным. 1 – Думая о будущем, я чувствую себя разочарованным. 2 – Я чувствую, что мне нечего ждать в будущем. 3 – Я чувствую, что будущее безнадежно и ничего не изменится к лучшему.
3	0 – Я не чувствую себя неудачником. 1 – Я чувствую, что у меня было больше неудач, чем у большинства других людей. 2 – Когда я оглядываюсь на прожитую жизнь, все, что я вижу, это череды неудач. 3 – Я чувствую себя полным неудачником.
4	0 – Я получаю столько же удовольствия от жизни, как и раньше. 1 – Я не получаю столько же удовольствия от жизни, как и раньше. 2 – Я не получаю настоящего удовлетворения от чего бы то ни было. 3 – Я всем неудовлетворен, и мне все надоело.
5	0 – Я не чувствую себя особенно виноватым. 1 – Довольно часто я чувствую себя виноватым. 2 – Почти всегда я чувствую себя виноватым. 3 – Я чувствую себя виноватым все время.
6	0 – Я не чувствую, что меня за что-то наказывают. 1 – Я чувствую, что могу быть наказан за что-то. 2 – Я ожидаю, что меня накажут. 3 – Я чувствую, что меня наказывают за что-то.
7	0 – Я не испытываю разочарования в себе. 1 – Я разочарован в себе. 2 – Я внушаю себе отвращение. 3 – Я ненавижу себя.

8	<p>0 – У меня нет чувства, что я в чем-то хуже других.</p> <p>1 – Я самокритичен и признаю свои слабости и ошибки.</p> <p>2 – Я все время виню себя за свои ошибки.</p> <p>3 – Я виню себя за все плохое, что происходит.</p>
9	<p>0 – У меня нет мыслей о том, чтобы покончить с собой.</p> <p>1 – У меня есть мысли о том, чтобы покончить с собой, но я этого не делаю.</p> <p>2 – Я хотел бы покончить жизнь самоубийством.</p> <p>3 – Я бы покончил с собой, если бы представился удобный случай.</p>
10	<p>0 – Я плачу не больше, чем обычно.</p> <p>1 – Сейчас я плачу больше обычного.</p> <p>2 – Я теперь все время плачу.</p> <p>3 – Раньше я еще мог плакать, но теперь не смогу, даже если захочу.</p>
11	<p>0 – Сейчас я не более раздражителен, чем обычно.</p> <p>1 – Я раздражаюсь легче, чем раньше, даже по пустякам.</p> <p>2 – Сейчас я все время раздражен.</p> <p>3 – Меня уже ничто не раздражает, потому что все стало безразлично.</p>
12	<p>0 – Я не потерял интереса к другим людям.</p> <p>1 – У меня меньше интереса к другим людям, чем раньше.</p> <p>2 – Я почти утратил интерес к другим людям.</p> <p>3 – Я потерял всякий интерес к другим людям.</p>
13	<p>0 – Я способен принимать решения так же, как всегда.</p> <p>1 – Я откладываю принятие решений чаще, чем обычно.</p> <p>2 – Я испытываю больше трудностей в принятии решений, чем прежде.</p> <p>3 – Я больше не могу принимать каких-либо решений.</p>
14	<p>0 – Я не чувствую, что я выгляжу хуже, чем обычно.</p> <p>1 – Я обеспокоен, что выгляжу постаревшим и непривлекательным.</p> <p>2 – Я чувствую, что изменения, происходящие в моей внешности, сделали меня непривлекательным.</p> <p>3 – Я уверен, что выгляжу безобразным.</p>
15	<p>0 – Я могу работать так же, как раньше.</p> <p>1 – Мне надо приложить дополнительные усилия, чтобы начать что-либо делать.</p> <p>2 – Я с большим трудом заставляю себя что-либо сделать.</p> <p>3 – Я вообще не могу работать.</p>
16	<p>0 – Я могу спать так же хорошо, как и обычно.</p> <p>1 – Я сплю не так хорошо, как всегда.</p> <p>2 – Я просыпаюсь на 1–2 часа раньше, чем обычно и с трудом могу заснуть снова.</p> <p>3 – Я просыпаюсь на несколько часов раньше обычного и не могу снова заснуть.</p>
17	<p>0 – Я устаю не больше обычного.</p> <p>1 – Я устаю легче обычного.</p> <p>2 – Я устаю почти от всего того, что делаю.</p> <p>3 – Я слишком устал, чтобы делать что бы то ни было.</p>

18	<p>0 – Мой аппетит не хуже, чем обычно.</p> <p>1 – У меня не такой хороший аппетит, как был раньше.</p> <p>2 – Сейчас мой аппетит стал намного хуже.</p> <p>3 – Я вообще потерял аппетит.</p>
19	<p>0 – Если в последнее время я и потерял в весе, то очень немного.</p> <p>1 – Я потерял в весе более 2 кг.</p> <p>2 – Я потерял в весе более 4 кг.</p> <p>3 – Я потерял в весе более 6 кг.</p>
20	<p>0 – Я беспокоюсь о своем здоровье не больше, чем обычно.</p> <p>1 – Меня беспокоят такие проблемы, как различные боли, расстройства желудка, запоры.</p> <p>2 – Я настолько обеспокоен своим здоровьем, что мне даже трудно думать о чем-нибудь другом.</p> <p>3 – Я до такой степени обеспокоен своим здоровьем, что вообще ни о чем не могу думать.</p>
21	<p>0 – Я не замечал каких-либо изменений в моих сексуальных интересах.</p> <p>1 – Я меньше, чем обычно интересуюсь сексом.</p> <p>2 – Сейчас я намного меньше интересуюсь сексом.</p> <p>3 – Я совершенно утратил интерес к сексу.</p>

Обработка теста депрессивности Бека

Суммарный балл:

Менее 9 – отсутствие депрессивных симптомов;

10–18 – легкая депрессия;

19–29 – умеренная депрессия;

30–63 – выраженная депрессивная симптоматика.

Патент № 2741730 Российская Федерация, МПК G01N 33/53. Способ прогнозирования риска развития тяжелых осложнений преэклампсии / Каракулова Ю.В., Падруль М.М., Кондратюк И.В., заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации. № 2020133591; заявл. 12.10.2020; опубл. 28.01.2021, Бюл. № 4.

Формула изобретения

Способ прогнозирования развития тяжелых осложнений беременности с помощью лабораторного анализа крови, отличающийся тем, что в сыворотке крови беременной женщины определяют концентрацию нейротрофического фактора мозга (BDNF) и при его значении выше 11,1 нг/мл прогнозируют высокий риск развития тяжелых осложнений (тяжелой преэклампсии, HELLP-синдрома), а при значении показателя ниже 11,1 нг/мл – низкий риск развития тяжелых осложнений.

Патент Российская Федерация, Способ диагностики когнитивных нарушений у беременных женщин с гипертензивными расстройствами / Кондратюк И.В., Каракулова Ю.В., Падруль М.М., заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Приоритетная справка № 2022117424 от 27.06.2022.

Формула изобретения

Способ диагностики когнитивных нарушений у беременных женщин с гипертензивными расстройствами, отличающийся тем, что в сыворотке крови определяют концентрацию нейротрофического фактора мозга (BDNF), и при его значении равном или выше 16,3 нг/мл диагностируют когнитивные нарушения у беременных женщин с гипертензивными расстройствами.