

**Кондратюк Иван Васильевич**

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

3.1.24. Неврология

3.1.4. Акушерство и гинекология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Пермь, 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Пермь)

**Научные руководители:**

Доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая кафедрой неврологии и  
медицинской генетики ФГБОУ ВО ПГМУ  
им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России

**Каракулова Юлия Владимировна**

Доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой акушерства и  
гинекологии № 1 ФГБОУ ВО ПГМУ  
им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России

**Падруль Михаил Михайлович**

**Официальные оппоненты:**

Доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий отделением медицинской  
реабилитации Санкт-Петербургского  
ГБУЗ «Городская больница № 38  
им. Н.А. Семашко» (г. Санкт-Петербург)

**Ковальчук Виталий Владимирович**

Доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой акушерства и  
гинекологии института клинической  
медицины ФГБОУ ВО «Самарский  
государственный медицинский университет»  
Минздрава России (г. Самара)

**Тезиков Юрий Владимирович**

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва)

Защита диссертации состоится «28» февраля 2023 г. в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.2.052.01 при ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России по адресу: 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26) и на сайте <http://www.psmu.ru>, с авторефератом на сайтах <http://www.psmu.ru>, <http://www.vak.minobrnauki.gov.ru>

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, доцент

**Шулятникова Оксана Александровна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования

Проблема гипертензивных расстройств при беременности и связанных с ними осложнений далека от своего решения. Об этом свидетельствует очевидная динамика роста распространенности у беременных женщин гипертензивных расстройств, в свою очередь сопровождающихся повышением степени тяжести состояний и увеличением частоты осложнений. Частота данной патологии в структуре экстрагенитальной патологии беременности составляет до 30 % (Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Радзинский В.Е., 2015; Адамян Л.В., Артымук Н.В., Башмакова Н.В., 2016). Смертность от преэклампсии в Российской Федерации в 2018 году составила 8,9 %, в Приволжском федеральном округе – 3,57 % (Ордянец И.М., Крецу В.Н., Савичева А., 2020). Преэклампсия занимает лидирующую позицию в структуре материнской инвалидизации, смертности и неонатальных потерь (Волков В.Г., Гранатович Н.Н., Сурвилло Е.В., Черепенко О.В., 2017; Филиппов О.С., Гусева Е.В., Малышкина А.И., Адамян Л.В., Песикин О.Н., Кулигина М.В., Лицова А.О., 2020; Stevens W., Shih T., Incerti D., Ton T.G., Lee H.C., Peneva D., Jena A.V., 2017). На данный момент предикторы диагностики преэклампсии остаются до конца не изученными, что существенно ограничивает способность ее прогнозирования. На сегодняшний день в мире не существует ни одного теста с достаточной чувствительностью и специфичностью, обеспечивающего раннюю диагностику гипертензивных расстройств и их осложнений при беременности.

Частота когнитивных нарушений при беременности достигает 80 % и проявляется затруднениями чтения, забывчивостью, пониженной концентрацией внимания, в решении сложных задач, требующих высокой скорости выполнения (Королёв М.В., Пряников С.А., 2017; Shchegolev A.V., Shirokov D.M., Chernykh O.A. et al., 2020; Parsons T.D., Thompson E., Buckwalter D.K. et al., 2004). Согласно данным литературы, около 20 % женщин продолжают страдать депрессивными состояниями сразу после родов и до 13 % – в течение двух лет (Макаров М.А. и др., 2021).

### Степень разработанности темы

В настоящее время известно, что в основе патогенеза гипертензивных расстройств, а именно преэклампсии, лежит иммунная (Курманова А.М., Дзоз Л.С., Мамедалиева Н.М., Базылбекова З.О., Кравцова Н.В., 2017; Барковський Д.Є., 2018) и генерализованная эндотелиальная дисфункция (Шомуродова Д.С., Джурабекова А.Т., Игамова С.С., 2019; Щеголев А.И., Туманова У.Н., Ляпин В.М., 2018). В основе патофизиологии гипертензивных расстройств, связанных с беременностью, лежат генерализованное нарушение регуляции сосудистого тонуса, эндотелиальная

дисфункция, гиповолемиа, нарушение центральной и периферической гемодинамики (Анпилогова И.В., Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Овчинникова М.А., Иванцева Н.В., Семушкина Л.С., 2017; Афанасьева А.А., Смирнова О.В., Ржевская Н.В., Мартюшова Е.А., 2019).

Одними из ведущих неврологических последствий преэклампсии и эклампсии являются когнитивные расстройства (Чухловина М.Л., Медведев С.Е., 2018; Шомуродова Д.С., 2018; Serudji J., Machmud R., 2018). Медико-социальные отдаленные 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 отдаленном периоде времени (Боголепова А.Н., 2022). Наряду с этим в ряде случаев возникают дезадаптивные реакции, проявляющиеся эмоциональными и когнитивными нарушениями. Механизм когнитивных и эмоциональных нарушений при беременности тесно связан с гормональным дисбалансом эстрогена и прогестерона в организме. С начала беременности половые гормоны выполняют протекторную функцию, подготавливая головной мозг и организм женщины к будущему материнству, когда все внимание должно быть сфокусировано на потребностях новорожденного (Королёв М.В., Пряников С.А., Вартанов В.Я., 2017). Имеются подтвержденные данные, что в поддержании функций холинергических нейронов переднего мозга, организации процессов когнитивных функций участвуют нейротрофические факторы (Гомазков О.А., 2010; Ковальчук В.В., Баранцевич Е.Р., 2018; Duman R.S., Deuama S., Fogaça M.V.). Нейротрофины – нейроспецифические белки, оказывающие трофическое и пластическое влияние на нервную систему, регулируют формирование новых синапсов, стимулируют выживание, миграцию, пролиферацию нейронов, ветвление дендритов и рост аксонов (Балашов А.Л., Блинов А.Е., Шульгина Н.С., Фоминых Ю.А., Иванов С.В., 2020). В настоящее время более изученным нейротрофином является мозговой нейротрофический фактор (Brain-derived neurotrophic factor, BDNF) (Цепилов С.В., Каракулова Ю.В., 2016; Каширская Е.И., Логинов П.В., Мавлютова Е.Б., 2020).

На наш взгляд, научный интерес представляет изучение нейротрофинов сыворотки крови как одного из маркеров эндотелиоза. Научная гипотеза, что нейротрофические факторы, которые имеются в материнском кровотоке, могут быть вовлечены в патогенез гипертензивных расстройств, эмоциональных и когнитивных нарушений, послужила выбором цели и задач данного исследования.

**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 клинико-неврологический, эмоциональный, когнитивный статус беременных женщин с осложнениями в виде гипертензивных расстройств.
2. Провести исследование количественного содержания мозгового нейротрофического фактора в сыворотке крови у женщин с беременностью 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 сыворотке 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.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Обоснована необходимость тестирования нейропсихологического статуса в совокупности с определением уровня мозгового нейротрофического фактора в периферической крови для ранней диагностики у беременных женщин когнитивных и эмоциональных нарушений и их своевременной коррекции. При повышении значений нейротрофического фактора мозга (BDNF), равных 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 предиктором 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), что требует экстренного родоразрешения и проведения интенсивной терапии.

### **Методология и методы исследования**

Методологией диссертационной работы явилось последовательное применение методов научного познания наряду с использованием клинических, лабораторных, инструментальных, аналитических и статистического методов исследования. В соответствии с этапами проводимой диссертационной работы проведен анализ литературы, определены степень разработанности темы, дизайн, выделены гипотеза, предмет и субъекты исследования. Субъектом исследования стали беременные женщины с гипертензивными расстройствами. Предметом исследования явилось изучение когнитивных и эмоциональных функций, а также количественного содержания мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в сыворотке крови.

### **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.

### **Личный вклад соискателя в выполнение исследований**

Автором лично проведено клиническое обследование, анкетирование каждого пациента на базе родильного отделения ГКБ имени М.А. Тверье, города Перми в период с 2018 по 2022 г. Автором у всех пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании, также лично автором проводился забор венозной крови для исследования количественного содержания мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в плазме крови при помощи иммуноферментного анализа. Автором освоен принцип проведенного лабораторного исследования, создана электронная база данных. Самостоятельно проведен 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. Разработан и оформлен в виде патента способ диагностики когнитивных нарушений при беременности с гипертензивными расстройствами.

### **Степень достоверности результатов исследования**

О достоверности результатов исследования свидетельствуют репрезентативный объем выборки, научный дизайн, использование современных клинико-лабораторных, инструментальных методов исследования и статистической обработки результатов работы.

### **Апробация работы**

Основные положения диссертации 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 материалам диссертации опубликовано 6 статей, 4 из которых в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, получены два патента и одна приоритетная справка на изобретения.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты диссертационного исследования внедрены в работу отделения патологии беременности ГБУЗ ПК ГКБ имени М.А. Тверье г. Перми, отделение патологии беременности ГБУЗ ПК ГКБ им. С.Н. Гринберга, а также используются в учебном процессе кафедры акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (заведующий кафедрой – д-р мед. наук, профессор М.М. Падруль). Материалы диссертационной работы используются в учебном процессе со студентами, ординаторами и врачами-курсантами на кафедре неврологии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (заведующая кафедрой – д-р мед. наук, профессор Ю.В. Каракулова).

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационная работа соответствует пунктам 10 и 13 паспорта специальности 3.1.24. Неврология (медицинские науки) и пунктам 1 и 4 паспорта специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки).

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа представляет собой рукопись на русском языке объемом 144 страницы компьютерного текста и состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список литературы содержит 225 источников, из них отечественных – 118 и зарубежных – 107. Работа иллюстрирована 15 таблицами и 47 рисунками.

### **Связь исследования с научными программами**

Тема диссертационного исследования утверждена решением совета факультета ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (протокол № 6 от 11.03.2020 г.). Номер государственной регистрации темы 121040500256-2.



## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

Работа выполнена на базе родильного дома ГБУЗ ПК ГKB имени М.А. Тверье г. Перми в период с января 2018 по июль 2022 г. В группу обследованных вошли 111 беременных женщин в сроке гестации от 22 до 42 недель и 31 небеременная относительно здоровая женщина, сопоставимые по возрасту. Отбор беременных для участия в исследовании формировался на основании критериев включения и исключения. Критерии включения: срок гестации от 22 до 42 недель; возраст женщин старше 18 лет; верифицированный диагноз гипертензивных расстройств (хроническая артериальная гипертензия, гестационная артериальная гипертензия, преэклампсия, HELLP-синдром); информированное письменное согласие на исследование и обработку данных. Критерии исключения: наличие онкологических заболеваний; наличие сахарного диабета; наличие эпилепсии; врожденные пороки развития и органические заболевания ЦНС; психические и психосоматические заболевания; острые инфекционные заболевания; наркомания; отказ от участия в исследовании. Проведено комплексное обследование женщин и анализ 111 индивидуальных карт беременных (форма № 111/у) и историй родов (форма № 096/у) в период с 2018 по 2022 г.

В ходе исследования было сформировано 3 группы: основная группа – 80 беременных женщин с гипертензивными осложнениями, группа сравнения – 31 беременная без признаков гипертензивных расстройств с неосложненной беременностью и группа контроля – 31 относительно здоровая небеременная женщина без признаков гипертензивных расстройств.

Беременные с гипертензивными расстройствами ( $n = 80$ ) были разделены на шесть подгрупп: беременные с хронической артериальной гипертензией – ХАГ ( $n = 12$ ), беременные с гестационной артериальной гипертензией – ГАГ ( $n = 13$ ), беременные с умеренной преэклампсией – ПЭУ ( $n = 12$ ), беременные с тяжелой преэклампсией – ПЭТ ( $n = 43$ ), беременные с HELLP-синдромом ( $n = 10$ ). 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».

Для анализа прогностических критериев ПЭ сформирована подгруппа из 55 беременных. Независимо от степени тяжести преэклампсии пациентки разделены на две 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).

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

Всем беременным женщинам проводилось обширное клиническое обследование, которое включало сбор анамнестических данных, физикальное, неврологическое обследование, наружное и внутреннее акушерское обследование, лабораторное обследование (общий анализ крови, общий анализ мочи и биохимическое исследование крови, гемостазиограмма); инструментальное исследование (суточный мониторинг АД, эхокардиография, электрокардиография). Клиническое обследование включало в себя сбор жалоб, анамнеза, оценку акушерско-гинекологического и неврологического статусов. Помимо клинико-лабораторных исследований, пациенты были проконсультированы терапевтом, окулистом, по показаниям осмотрены кардиологом, неврологом.

Для оценки эмоционально-личностного состояния использованы тест Спилбергера – Ханина для оценки реактивной и личностной тревожности, шкалы депрессии Бека, центра эпидемиологических исследований (Center for epidemiologic Studies Depression Scale, CES-D). Когнитивные функции исследовались с помощью краткой шкалы оценки психического статуса (Mini mental state examination, MMSE) и опросника самооценки памяти МакНейра – Кана (McNair & Kahn).

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

На каждую пациентку 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). Все исследования проводились однократно при поступлении в стационар и до медикаментозного лечения.

Все обследуемые были подробно проинформированы о проводимом исследовании и подписали информированное согласие на участие в исследовании согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». Форма информированного согласия и протокол исследования после экспертной оценки были одобрены локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России. При отказе пациентов исследование не проводилось.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием встроенного пакета анализа табличного процессора Excel® 2016 MSO (© Microsoft, 2016), авторского (© В.С. Шелудько, 2001–2016) пакета прикладных электронных таблиц (ППЭТ) Stat2015, статистической программы MedCalc®. Распределение признака внутри выборки оценивалось с помощью критерия Шапиро–Уилка. При

нормальном распределении признака использованы методы описательной статистики, критерий Стьюдента. При ненормальном распределении признака применялись непараметрические методы с расчетом значения медианы ( $Me$ ) и интерквартильного размаха ( $Q_1, Q_3$ ) и с использованием  $U$ -теста Манна – Уитни, теста Уилкоксона. Корреляционный анализ зависимостей осуществлялся с помощью рангового коэффициента корреляции ( $r$ ) Спирмена с учетом достоверности ( $p$ ). При  $p < 0,05$  различия считались достоверными. С целью определения предиктивной значимости биохимических маркеров был проведен ROC-анализ.

### Результаты исследования и их обсуждение

Основные субъективные жалобы беременных женщин с гипертензивными расстройствами – это головные боли (33 пациента, 41,3 %), отеки (17 женщин, 21,3 %), рвота (11 женщин, 13,8 %), снижение концентрации внимания и рассеянность (10 женщин, 12,5 %), слабость (3 человека), снижение памяти (2). 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 ( $p = 0,000$ ), чем в группе здоровых беременных. Средний срок гестации в 1-й группе составил 35 недель, во 2-й группе – 38 недель ( $p = 0,000$ ). При обследовании неврологического статуса также получена статистически большая частота головных болей (33 женщины, 41,3 % ( $\chi^2 = 18,2, p = 0,000$ )), сопровождающихся в 11 случаях рвотой ( $\chi^2 = 4,7, p = 0,030$ ), что расценено как общемозговой синдром у беременных с гипертензивными расстройствами в отличие от группы условно здоровых беременных. У 12 беременных с гипертензивными расстройствами выявлено оживление сухожильных рефлексов, в 2 случаях с наличием патологических знаков. 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 (67,5 %) пациенток.

Анализ состояния эмоционально-личностного статуса у беременных основной группы с гипертензивными расстройствами по шкале Бека определил наличие легкой депрессии у 33 человек (41,3 %), умеренной депрессии – у 7 человек, что достоверно чаще, 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 по критерию Манна – Уитни составило 9,5 (8,0–10,0), что соответствует легкой депрессии. Выявлены значительные статистические различия по сравнению с группой контроля здоровых небеременных женщин и группой сравнения беременных без гипертензивных расстройств (таблица 1).

Таблица 1 – Показатели эмоционального статуса больных с гипертензивными расстройствами

Шкала, балл	Группа основная (n = 80)	Группа сравнения (n = 31)	Группа контроля (n = 31)	P-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)	$P_{o-c} = 0,082$ $P_{o-к} = 0,000^*$ $P_{c-к} = 0,006^*$
Реактивная тревожность, тест Спилбергера – Ханина	43,5 (40,0–46,0)	37,00 (36,00–40,00)	32,0 (30,0–34,0)	$P_{o-c} = 0,099$ $P_{o-к} = 0,000^*$ $P_{c-к} = 0,000^*$
Личностная тревожность, тест Спилбергера – Ханина	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: \* $P < 0,05$ .

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. Анализ с использованием критерия  $\chi^2$  показал достоверную разницу с группой сравнения ( $\chi^2 = 10,6$ ,  $P_{o-c} = 0,001$ ) и контроля ( $\chi^2 = 8,0$ ,  $P_{o-к} = 0,005$ ). 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) ( $p = 0,000$ ) (см. таблицу 1).

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 1). При сравнении средних значений основной группы с группой контроля (здоровыми небеременными женщинами) по критерию Манна – Уитни выявлены статистически значимые различия по реактивной тревожности ( $p = 0,000$ ).

Среднее значение показателей личностной тревоги – 41,0 (38,0–45,0) балл по шкале Спилбергера–Ханина в группе с гипертензивными расстройствами – 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 ( $p = 0,966$ ).

Высокая степень реактивной тревожности в группе с гипертензивными нарушениями наблюдалась у 36 человек (45 %), умеренная – у 29 человек (36,3 %), низкая – у 15. Высокая личностная тревожность выявлена у 33 беременных (41,3 %) основной группы, умеренная – у 46 (57,5 %), низкая – у одной.

Анализ с использованием критерия  $\chi^2$  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 группе с хронической АГ наличие легкой депрессии наблюдалось у 4 человек, умеренной депрессии – у одного. В группе беременных с гестационной АГ наличие легкой депрессии было у 6 женщин, умеренной депрессии – у одной. В группе с умеренной ПЭ легкая депрессия обнаружена у 5 человек, умеренная – у одного пациента. В группе тяжелой преэклампсии умеренная депрессия выявлена у 4 человек, легкая депрессия – у 19. В подгруппе преэклампсии, осложненной HELLP-синдромом, умеренная депрессия выявлена у 2 женщин, легкая – у 5.

Среднее значение депрессии по шкале Бека в подгруппах тяжелой преэклампсии 10,0 (8,0–11,0) и HELLP-синдрома 12,5 (8,0–19,0) 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 2).

Таблица 2 – Показатели депрессии по шкале Бека больных с гипертензивными расстройствами

Шкала	I (n = 12)	II (n = 13)	III (n = 12)	IV (n = 43)	V (n = 10)	VI (n = 31)	VII (n = 31)
Шкала Бека, балл	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 – <b>0,017</b>	II – VI – <b>0,009</b> II – VII – <b>0,003</b>	III – VI – <b>0,009</b> III – VII – <b>0,006</b>	IV – VI – <b>0,000*</b> IV – VII – <b>0,000*</b>	V – VI – <b>0,000*</b> V – VII – <b>0,002*</b>	I – II – III – IV – V – 0,235	

*Примечание:* \* $P < 0,05$ ; 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.

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, депрессии не выявлено у 8 пациенток. В группе беременных с гестационной АГ наличие легкой депрессии было только – у 2 пациентов. В группе умеренной

преэклампсии тяжелая депрессия выявлена у одной пациентки, легкая – у 3. В группе тяжелой преэклампсии легкая депрессия выявлена у 8 пациентов, депрессия средней степени тяжести – у 4. В подгруппе преэклампсии, осложненной HELLP-синдромом, шкала депрессии CES-D определила наличие легкой депрессии у 4, депрессии средней степени тяжести – у 2 человек. Среднее значение по шкале CES-D в подгруппе с разными формами гипертензивных расстройств распределилось следующим образом (таблица 3): в группе хронической АГ – 14,0 (10,0–18,0), в группе гестационной АГ – 13,0 (10,0–17,0), в группе умеренной ПЭ – 11,5 (11,0–19,0), в группе тяжелой ПЭ – 14,0 (9,0–16,0), что соответствует норме, тогда как в группе преэклампсии, осложненной HELLP-синдромом, среднее значение по шкале CES-D равнялось 18,0 (11,0–26,0), что соответствует легкой депрессии.

Таблица 3 – Показатели депрессии по шкале CES-D больных с гипертензивными расстройствами

Шкала	I (n = 12)	II (n = 13)	III (n = 12)	IV (n = 43)	V (n = 10)	VI (n = 31)	VII (n = 31)
CES-D, балл	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)
<i>P</i> -value	I – VI – 0,104 I – VII – <b>0,000*</b>	II – VI – 0,252 II – VII – <b>0,000*</b>	III – VI – 0,208 III – VII – <b>0,000*</b>	IV – VI – 0,214 IV – VII – <b>– 0,000*</b>	V – VI – <b>0,008</b> V – VII – <b>0,000*</b>	I – II – III – IV – V – 0,430	

*Примечание:* \* $P < 0,05$ ; 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.

Средний балл в группе здоровых небеременных женщин был существенно ниже, чем в каждой из подгрупп беременных с гипертензивными расстройствами. У наиболее тяжелых пациенток с HELLP-синдромом медиана депрессии была статистически выше, чем в группе контроля и в группе сравнения.

В таблице 4 показано, что среднее значение показателей реактивной тревожности в подгруппе с хронической АГ было 45,0 (37,0–52,0) баллов, в группе с умеренной ПЭ – 45,0 (36,0–52,0), в группе тяжелой ПЭ – 44,0 (40,0–49,0), в группе 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).

Среднее значение показателей личностной тревожности по шкале 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 5).

Таблица 4 – Показатели эмоционального статуса больных с гипертензивными расстройствами по шкале реактивной тревожности Спилбергера – Ханина

Шкала	I (n = 12)	II (n = 13)	III (n = 12)	IV (n = 43)	V (n = 10)	VI (n = 31)	VII (n = 31)
Реактивная тревога, тест Спилбергера – Ханина, балл	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 – <b>0,037</b> I – VII – <b>0,001*</b>	II – VI – 0,073 II – VII – 0,341	III – VI – <b>0,025</b> III – VII – – <b>0,000*</b>	IV – VI – <b>0,044</b> IV – VII – – <b>0,000*</b>	V – VI – <b>0,003*</b> V – VII – <b>0,000*</b>	I – II – III – IV – V – <b>0,025**</b>	

Примечание: \* $P < 0,05$ ; 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.

Таблица 5 – Показатели эмоционального статуса больных с гипертензивными расстройствами по шкале личностной тревожности Спилбергера – Ханина

Шкала	I (n = 12)	II (n = 13)	III (n = 12)	IV (n = 43)	V (n = 10)	VI (n = 31)	VII (n = 31)
Личностная тревога, тест Спилбергера – Ханина, балл	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 – <b>0,009*</b> I – VII – <b>0,006*</b>	II – VI – 0,979 II – VII – 0,898	III – VI – <b>0,034</b> III – VII – <b>0,036</b>	IV – VI – <b>0,007*</b> IV – VII – – <b>0,003*</b>	V – VI – <b>0,003*</b> V – VII – <b>0,003*</b>	I – II – III – IV – V – 0,197	

Примечание: \* $P < 0,05$ ; 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.

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

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

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 высокий уровень личностной тревожности и депрессии по шкале Бека по сравнению со здоровыми беременными и группой контроля.

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 6). 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 одного пациента, у 49 человек отсутствовали когнитивные нарушения.

Таблица 6 – Показатели когнитивного статуса беременных с гипертензивными расстройствами, здоровых беременных и здоровых небеременных женщин

Шкала	Группа основная (n = 80)	Группа сравнения (n = 31)	Группа контроля (n = 31)	P-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: \* $P < 0,05$ .

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) ( $P_{o-c} = 0,000$ ,  $P_{o-k} = 0,000$ ) (см. таблицу 6). При ранжировании результатов по тесту самооценки памяти в группе с гипертензивными расстройствами когнитивные нарушения выявлены у 12 пациентов, что статистически значимо больше по отношению к группе сравнения ( $\chi^2 = 5,2$ ,  $P_{o-m} = 0,022$ ) и контроля ( $\chi^2 = 5,2$ ,  $P_{o-k} = 0,022$ ).

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 7).

Таблица 7 – Показатели когнитивного статуса больных с гипертензивными расстройствами

Шкала	I (n = 12)	II (n = 13)	III (n = 12)	IV (n = 43)	V (n = 10)	VI (n = 31)	VII (n = 31)
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 – <b>0,017*</b>	IV – VI – <b>0,011</b> IV – VII – <b>0,000*</b>	V – VI – <b>0,024</b> V – VII – <b>0,001*</b>	I – II – III – IV – V – <b>0,028**</b>	

Примечание: \* $P < 0,05$ ; 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.

При сравнении когнитивных функций, по данным шкалы MMSE, у пациентов с умеренной ПЭ по отношению к группе контроля выявлены статистически значимые различия. В группе тяжелой ПЭ и группе с HELLP-синдромом статистически значимые различия выявлены как к группе сравнения, так и к группе контроля ( $p_{III - VII} = 0,017$ ;  $p_{IV - VII} = 0,011/0,005$ ,  $p_{V - VII} = 0,024/0,008$ ). При ранжировании результатов MMSE в группе больных с хронической АГ у одного человека было преддементное состояние, в группе с гестационной АГ у 1 пациента было легкое когнитивное нарушение, у 3 человек преддементное состояние. В группе умеренной ПЭ преддементное состояние выявилось у 7 человек, в группе с тяжелой ПЭ преддементное состояние было у 19 человек, в группе преэклампсии, осложненной HELLP-синдромом, – у 5 человек, остальные пациенты в группах не имели когнитивных нарушений.

Таблица 8 – Показатели когнитивного статуса больных с гипертензивными расстройствами по данным шкалы самооценка памяти

Шкала	I (n = 12)	II (n = 13)	III (n = 12)	IV (n = 43)	V (n = 10)	VI (n = 31)	VII (n = 31)
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 – <b>0,042</b> I – VII – <b>0,000*</b>	II – VI – <b>0,003</b> II – VII – <b>0,000*</b>	III – VI – <b>0,001*</b> III – VII – <b>0,000*</b>	IV – VI – <b>0,000*</b> IV – VII – <b>– 0,000*</b>	V – VI – <b>0,000*</b> V – VII – <b>0,000*</b>	I – II – III – IV – V – <b>0,035**</b>	

Примечание: \* $P < 0,05$ ; 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.

Согласно данным таблицы 8 по тесту самооценки памяти среднее значение в группе беременных с хронической АГ составило 26,0 (10,0–32,0), с гестационной АГ – 22,0 (18,0–33,0), в группе с умеренной ПЭ – 25,0 (19,0–29,0), в группе с тяжелой ПЭ – 28,0 (21,0–38,0), в группе 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.

При ранжировании результатов, по данным теста самооценки памяти, в группе с тяжелой ПЭ у 8 человек, в группе с HELLP-синдромом у 2, в группе с хронической АГ у одного выявлены нарушения когнитивных функций. Когнитивные функции у женщин в группе контроля были достаточно высокими по сравнению с группой беременных женщин с гипертензивными расстройствами и здоровыми беременными.

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.

Рандомно у 11 пациентов в группе сравнения и 11 пациентов группы контроля проводился забор крови для определения количественного содержания мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в сыворотке крови. 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 9).

Таблица 9 – Показатели количественного содержания нейротрофического фактора сыворотки крови группы беременных с гипертензивными расстройствами, беременных и небеременных здоровых лиц

Показатель	Группа основная ( $n = 80$ )	Группа сравнения ( $n = 11$ )	Группа контроля ( $n = 11$ )	<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:  $*P < 0,05$ .

Количественное содержание сывороточного BDNF в подгруппах у женщин с гипертензивными расстройствами выявило его существенное повышение у беременных женщин с тяжелой преэклампсией – 16,3 (7,9–21,6) нг/мл ( $P_{IV-VI, VII} = 0,005/0,017$ ) и с HELLP-синдромом – 20,8 (12,6–30,1) нг/мл ( $P_{V-VI, VII} = 0,000/0,000$ ), что значительно выше показателей групп сравнения и контроля (таблица 10).

Таблица 10 – Показатели количественного содержания нейротрофического фактора в группах сравнения

Шкала	I (n = 12)	II (n = 13)	III (n = 12)	IV (n = 43)	V (n = 10)	VI (n = 11)	VII (n = 11)
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 – <b>0,005*</b> IV – VII – <b>0,017*</b>	V – VI – <b>0,000*</b> V – VII – <b>0,000*</b>	I – II – III – IV – V – <b>0,000**</b>	

*Примечание:* \* $P < 0,05$ ; 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.

При ранней и поздней формах ПЭ изменяется уровень BDNF в крови матери. В нашем исследовании показано достоверное ( $p = 0,034$ ) увеличение концентрации BDNF в 2,2 раза при поздней форме ПЭ 9,5 (5,8–25,9) по сравнению с концентрацией BDNF на фоне физиологически протекающей беременности 4,2 (3,4–5,8).

Полученные нами данные свидетельствуют о достоверном 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.

При внутригрупповом анализе основной группы выявлено достоверное ( $p = 0,000$ ) повышение BDNF у пациентов с когнитивными расстройствами по самоопроснику памяти МакНейра – Кана (McNair & Kahn) (28,8 (20,0–36,0)), чем без таковых (8,9 (6,8–13,7)) (рисунок 1).

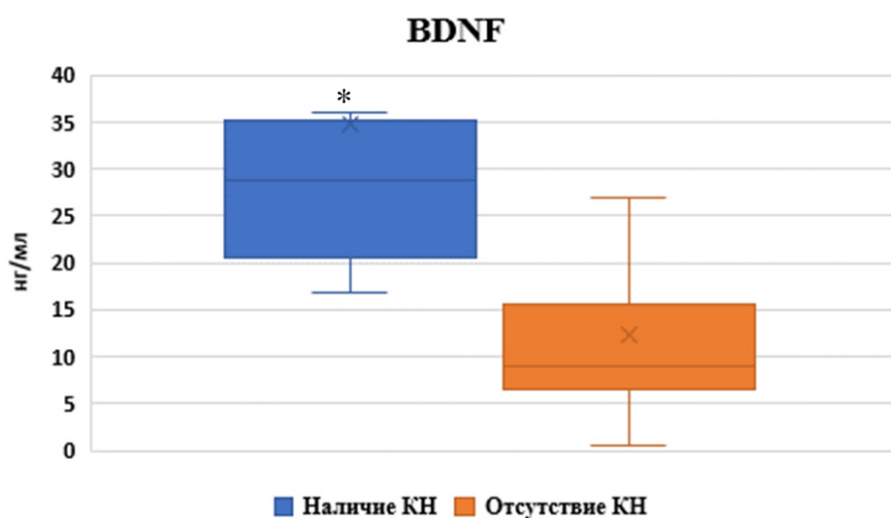


Рисунок 1 – Количественные показатели BDNF (нг/мл) у пациентов с гипертензивными расстройствами с наличием когнитивных нарушений:

\*сравнение средних по критерию Манна – Уитни ( $p < 0,05$ )

Следует констатировать, что последующее развитие тяжелой преэклампсии и осложнений сопровождается повышением уровня нейротрофического мозгового фактора в сыворотке крови. Так, уровень BDNF у беременных в группе с тяжелой ПЭ возрстал в 3,8 раза (16,3 (7,9–21,6)) и в 5 раз в группе преэклампсии, осложненной HELLP-синдромом (20,8 (12,6–30,1)), по сравнению с физиологически протекающей беременностью 4,20 (3,40–5,80) ( $p = 0,005/0,000$ ). Результаты показывают диагностическую ценность определения количественного уровня BDNF в сыворотке крови с целью ранней диагностики преэклампсии и ее осложнений.

Корреляционный анализ выявил прямые корреляционные связи шкалы CES-D со шкалой Бека ( $r = 0,499$ ;  $p = 0,0000$ ), реактивной (0,358,  $p = 0,0005$ ) и личностной тревожности (0,613,  $p = 0,0000$ ). 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. Уровень шкалы MMSE имеет обратную зависимость от показателя шкалы самооценки памяти ( $r = -0,381$ ,  $p = 0,0002$ ). При корреляционном анализе в группе с гипертензивными расстройствами были установлены статистически значимые прямые корреляционные связи BDNF с уровнем билирубина ( $r = 0,385$ ;  $p = 0,0002$ ), аспаратаминотрансферазы ( $r = 0,244$ ,  $p = 0,0203$ ), лактатдегидрогеназой ( $r = 0,244$ ,  $p = 0,0205$ ), активированным парциальным тромбопластиновым временем (АПТВ) ( $r = 0,331$ ,  $p = 0,0027$ ). 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, уровень BDNF коррелирует с тяжестью клинического течения преэклампсии и клинико-лабораторными показателями. С учетом полученных результатов можно утверждать, что тяжесть преэклампсии и ее осложнений сопровождаются дестабилизацией эмоционального и когнитивного статуса, а также значимым повышением концентрации мозгового нейротрофического фактора в сыворотке крови.

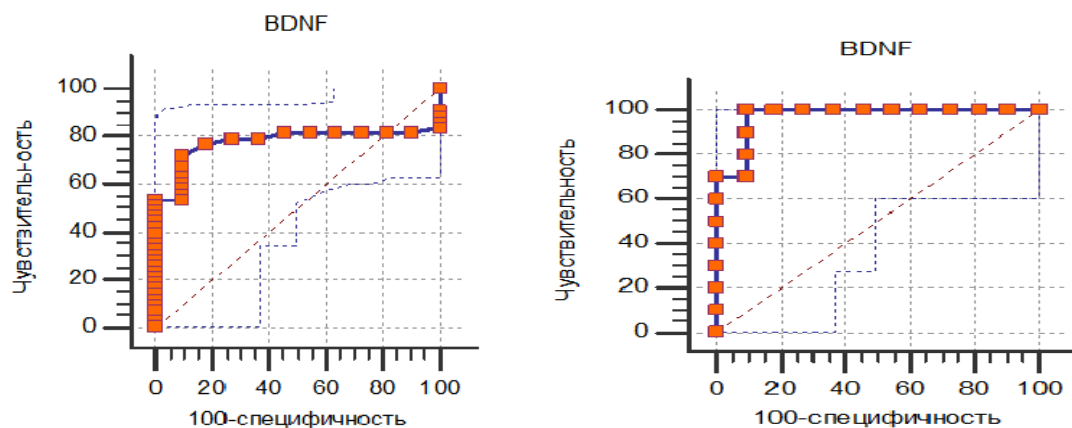


Рисунок 2 – ROC-кривая предиктивной ценности BDNF в диагностике тяжелой преэклампсии и HELLP-синдрома

В результате ROC-анализа (рисунок 2) установлено, что при его значениях, равных 6,8 нг/мл или более, прогнозируется высокий риск развития преэклампсии, а при 11,1 нг/мл прогнозируется высокий риск развития тяжелого осложнения преэклампсии – HELLP-синдрома. Таким образом, использование предлагаемого способа позволяет прогнозировать развитие тяжелой преэклампсии, а также HELLP-синдрома (патент на изобретение № 2741730, от 28.01. 2021).

Также при проведении ROC-анализа (рисунок 3), установлено, что при количественном значении мозгового нейротрофического фактора (BDNF), равном или выше 16,3 нг/мл, диагностируют когнитивные нарушения (приоритетная справка № 2022117424 от 27.06. 2022).

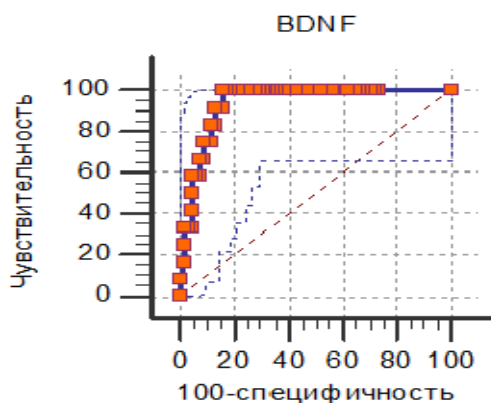


Рисунок 3 – ROC – кривая чувствительности и специфичности показателя содержания BDNF в сыворотке крови у беременных пациенток с гипертензивными расстройствами и относительно здоровых беременных в диагностике когнитивных нарушений

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. Увеличение данного маркера коррелирует со степенью тяжести когнитивных нарушений при патологически протекающей беременности и может быть использовано в качестве маркера их ранней диагностики.

## 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, аспаратаминотрансферазы, 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), равных или выше 16,3 нг/мл у беременных женщин с гипертензивными расстройствами диагностируются когнитивные нарушения.

### **Практические рекомендации**

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

2. Количественное содержание мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в сыворотке крови беременных женщин с гипертензивными расстройствами позволяет своевременно диагностировать тяжелую преэклампсию и ее осложнения независимо от срока гестации с целью проведения своевременных профилактических и лечебных мероприятий, направленных на сохранение здоровья матери и ребенка, а также профилактику критических 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 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 публикаций

1. 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). – С. 37–39. – DOI 10.21145/2499-9954-2018-5-37-39 (из перечня ВАК).

2. Мозговой нейротрофический фактор как предиктор тяжести гипертензивных осложнений при беременности / И.В. Кондратюк, Ю.В. Каракулова, М.М. Падруль, Е.В. Турова // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 3. – С. 21–26. – DOI 10.52420/2071-5943-2021-20-3-21-26 (из перечня ВАК).

3. Кондратюк, И.В. Корреляция нейротрофического фактора с психоэмоциональными нарушениями у женщин с осложнениями беременности / И.В. Кондратюк, М.М. Падруль, Ю.В. Каракулова // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – № 3. – С. 138. – DOI 10.17513/spno.30847 (из перечня ВАК).

4. Кондратюк, И.В. Мозговой нейротрофический фактор как новый способ диагностики тяжелой преэклампсии и ее осложнений / И.В. Кондратюк, М.М. Падруль, Ю.В. Каракулова // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2022. – Т. 10, № 4 (из перечня ВАК).

5. Кондратюк, И.В. Прогностическая значимость нейротрофинов у пациентов с преэклампсией / И.В. Кондратюк, Ю.В. Каракулова // Неврологические чтения в Перми: материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 100-летию кафедры неврологии и медицинской генетики им. В.П. Первушина, Пермь, 21–23 октября 2021 года. – Пермь: Пермский национальный исследовательский политехнический университет, 2021. – С. 110–113.

6. Кондратюк, И.В. Патогенез эмоциональных нарушений при беременности / И.В. Кондратюк // Журнал экспериментальной, клинической и профилактической медицины. – 2022. – Т. 106, № 3. – С. 75–80.

### Сведения об имеющихся изобретениях, патентах

1. Пат. № 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 / Скрыбина В.В., Падруль М.М., Берсенева С.Н., Кондратюк И.В.; патентообладатель ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России.

2. Пат. № 2741730 С1 Российская Федерация, МПК А61В 5/00, G01N 33/68, G01N 33/53. Способ прогнозирования риска развития тяжелых осложнений преэклампсии: № заявки 2020133591: заявл. 12.10.2020: опубл. 28.01.2021 / Каракулова Ю.В., Падруль М.М., Кондратюк И.В.; патентообладатель ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России.

3. Пат. С1 Российская Федерация, МПК. Способ диагностики когнитивных нарушений у беременных женщин с гипертензивными расстройствами / Кондратюк И.В., Каракулова Ю.В., Падруль М.М.; заявитель ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России. Приоритетная справка № 2022117424 от 27.06.2022 г.

### Список сокращений

MMSE (Mini – Mental State Examination) – краткая шкала оценки психического статуса

CES-D (The Center for epidemiologic Studies Depression Scale) – шкала депрессии центра эпидемиологических исследований

BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) – мозговой нейротрофический фактор

АГ – артериальная гипертензия

ПЭ – преэклампсия

ХАГ – хроническая артериальная гипертензия

ГАГ – гестационная артериальная гипертензия

ПЭУ – преэклампсия умеренная

ПЭТ – преэклампсия тяжелая

HELLP-синдром – внутрисосудистый гемолиз • EL (elevated liver enzymes) – повышение печеночных ферментов • LP (low platelet count) – снижение уровня тромбоцитов)

АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время

ЦНС – центральная нервная система

АД – артериальное давление

---

Подписано в печать 21.12.2022. Тираж 100 экз.

Усл. печ. л. 1,0. Формат 60×84/16.

---

Отпечатано с готового оригинал-макета  
в типографии издательства Пермского национального  
исследовательского политехнического университета  
614990, г. Пермь, Комсомольский пр., 29, к. 113.