

КОРРЕЛЯЦИЯ НЕЙРОТРОФИЧЕСКОГО ФАКТОРА С ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ У ЖЕНЩИН С ОСЛОЖНЕНИЯМИ БЕРЕМЕННОСТИ

Кондратюк И.В.^{1,2}, Падруль М.М.², Каракулова Ю.В.²

¹Городская клиническая больница имени М.А. Тверье, Пермь, e-mail: ioann575@gmail.com;

²Пермский государственный университет имени академика Е.А. Вагнера, Пермь

Исследование проводилось на базе родильного дома ГКБ имени М.А. Тверье, г. Пермь. Обследованы 88 беременных женщин на сроке гестации от 22 до 42 недель, 77 из них – с гипертензивными расстройствами в виде хронической артериальной гипертензии, гестационной артериальной гипертензии, преэклампсии, HELLP-синдрома. Группу сравнения составили 11 беременных и 11 небеременных здоровых женщин. Психоэмоциональный статус оценивали при помощи нейропсихологических тестов и шкал: шкалы депрессии Бека (BDI), опросника CES-D (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale), теста Ч.Д. Спилбергера и Ю.Л. Ханина для оценки реактивной и личностной тревожности, краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE – Mini Mental State Examination). Был изучен вопрос наличия эмоциональных и когнитивных нарушений у беременных с гипертензивными осложнениями и определена их корреляция с количественным содержанием мозгового нейротрофического фактора сыворотки крови. Исследование продемонстрировало наличие умеренной реактивной и личностной тревожности, выраженное снижение когнитивных функций при беременности с гипертензивными расстройствами. При тяжелых гипертензивных нарушениях выявлено достоверное повышение мозгового нейротрофического фактора в сыворотке крови, что, в свою очередь, является диагностическим маркером этих состояний.

Ключевые слова: беременность, когнитивные нарушения, гипертензивные расстройства, HELLP-синдром, преэклампсия, мозговой нейротрофический фактор, BDNF.

CORRELATION OF NEUROTROPHIC FACTOR WITH COGNITIVE IMPAIRMENT IN PREGNANCY IN WOMEN WITH COMPLICATIONS OF PREGNANCY

Kondratiuk I.V.^{1,2}, Padrul M.M.², Karakulova Y.V.²

¹City Clinical Hospital named after M.A. Tverie, Perm, e-mail: ioann575@gmail.com;

²E.A Vagner Perm State Medical University, Perm

The study was conducted on the basis of the maternity hospital of the State Medical Hospital named after M.A. Tverye, Perm. The study included 88 pregnant women at the gestational age from 22 to 42 weeks, 77 of them with hypertensive disorders in the form of chronic arterial hypertension, gestational arterial hypertension, preeclampsia, and HELLP syndrome. The comparison group consisted of 11 pregnant and 11 non-pregnant healthy women. Psychoemotional status was assessed using neuropsychological tests and scales: the Beck Depression Scale (BDI), the CES-D questionnaire (Center for Epidemiological Studies Depression Scale), the test of C. D. Spielberger and Yu. L. Hanina for the assessment of reactive and personal anxiety, a short scale for assessing mental status (MMSE-Mini Mental State Examination). We studied the presence of emotional and cognitive disorders in pregnant women with hypertensive complications and their correlation with the quantitative content of brain neurotrophic factor in blood serum. The study demonstrated the presence of moderate reactive and personal anxiety, a pronounced decrease in cognitive functions in pregnancy with hypertensive disorders. In severe hypertensive disorders, a significant increase in the brain neurotrophic factor in the blood serum was revealed, which in turn is a diagnostic marker of these conditions.

Keywords: Pregnancy, cognitive impairment, hypertension, HELLP syndrome, preeclampsia, brain neurotrophic factor, BDNF.

Известно, что поведение женщины в период беременности часто характеризуется необычностью. Факт когнитивного дефицита при беременности общеизвестен и подтверждается самими женщинами [1]. Существует множество исследований, изучающих когнитивные расстройства в послеродовом периоде. Однако нарушение когнитивных функций в период беременности изучено недостаточно. Отсутствие наблюдения за

беременными женщинами с когнитивными расстройствами может повлечь за собой ряд проблем и в послеродовом периоде. К когнитивным функциям относятся: память, праксис, чтение, письмо, восприятие [1].

Согласно исследованиям, более 80% беременных предъявляют жалобы на повышенную забывчивость, из них 38% отмечают ее как единственную. Затруднения с чтением были характерны для более чем половины исследуемых женщин, испытывающих жалобы в целом. Среди жалоб отмечались также замешательство, дезориентация и пониженная концентрация внимания [2].

Во время беременности происходят значительные гормональные колебания эстрогена и прогестерона [3]. Половые гормоны, в первую очередь, выполняют протекторную функцию, подготавливая головной мозг и организм женщины к будущему материнству, когда все внимание должно быть сфокусировано на потребностях новорожденного. В ряде случаев возникают дезадаптивные реакции, проявляющиеся эмоциональными и когнитивными нарушениями [4].

Гипертензивные расстройства являются частыми и серьезными осложнениями беременности. Частота артериальной гипертензии (АГ) среди беременных в РФ составляет от 5% до 30%. Также по данным Министерства здравоохранения Российской Федерации гипертензивные осложнения во время беременности занимают 4-е место в списке материнской смертности [5]. В настоящее время выделяют несколько форм артериальной гипертензии (АГ): хроническую АГ (ХАГ), гестационную АГ (ГАГ), преэклампсию (ПЭ). К тяжелым осложнениям преэклампсии относятся: эклампсия, HELLP-синдром, отслойка плаценты, полиорганная недостаточность, антенатальная гибель плода. Преэклампсия относится к неотложным, опасным состояниям и является одной из причин перинатальной и материнской смертности [6, 7]. Критериями постановки диагноза «преэклампсия» служат артериальная гипертензия, установленная после 20 недель беременности, и значительная протеинурия [7].

Неврологические последствия преэклампсии и эклампсии, помимо прочих, включают в себя и когнитивные расстройства [8]. Имеются подтвержденные данные, что в поддержании функций холинергических нейронов переднего мозга, организации процессов когнитивных функций участвуют нейротрофические факторы [8, 9].

К эндогенным нейропротективным факторам относят нейротрофины. Это уникальное семейство полипептидных ростовых факторов, которые играют важную роль в функционировании нервной системы, участвуя в процессах развития, выживания и гибели нейронов, а также в механизмах нейрональной пластичности. Один из главных и более изученных представителей этого семейства – мозговой нейротрофический фактор (Brain-

Derived Neurotrophic Factor – BDNF) – считается одним из ключевых медиаторов выживания и восстановления нейронов [10].

Множество исследований когнитивного статуса беременных женщин не дали ясного представления о данной проблеме, которая до сих пор является актуальной темой для дальнейшего изучения [11].

В экспериментальных работах выявлено, что степень когнитивных нарушений напрямую зависит от процессинга мозгового нейротрофического фактора (Brain-derived neurotrophic factor, BDNF), который участвует в репаративных процессах нервной системы после воздействия различных повреждающих факторов [12, 13].

Цель исследования. Оценка психоэмоционального статуса и мозгового нейротрофического фактора у беременных женщин с гипертензивными расстройствами.

Материалы и методы исследования. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией 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 Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера. В исследовании приняли участие 88 беременных женщин в сроке гестации от 22 до 42 недель, из них 77 женщин были с клинически верифицированным диагнозом гипертензивных расстройств [14, 15]; все пациентки проходили стационарное лечение на базе родильного дома ГКБ имени М.А. Тверье г. Перми. Контрольную группу составили 11 беременных относительно здоровых женщин в сроке гестации от 22 до 42 недель. В группу контроля вошли 11 небеременных относительно здоровых женщин. Возраст беременных пациенток варьировал от 18 до 37 лет (средний возраст – 28 лет), возраст небеременных женщин составил от 22 до 42 лет (средний возраст – 33 года). Всем пациенткам проводились общеклиническое, неврологическое, инструментальное, лабораторные исследования. Клиническое обследование включало в себя сбор жалоб, анамнеза, оценку гинекологического и неврологического статусов. Состояние когнитивных функций оценивали при помощи нейропсихологических тестов и шкал: шкалы депрессии Бека (BDI), опросника CES-D (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale), теста Ч.Д. Спилбергера и Ю.Л. Ханина для оценки реактивной и личностной тревожности, краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE – Mini Mental State Examination). Лабораторные исследования включали в себя определение биохимических маркеров крови, коагулограмму, общий анализ крови, общий анализ мочи. BDNF в сыворотке крови определяли методом ИФА по стандартной методике, использовались реактивы SEA11Hu ELISA Kit for Brain Derived Neurotrophic Factor (USA). Статистическая обработка результатов

проводилась при помощи пакета прикладных программ Medcalc, Excel® 2016 MSO (© Microsoft, 2016) с использованием описательной статистики. При оценке статистической достоверности различий (p) использовался признак – сравнение средних (M) и стандартное отклонение с помощью параметрических критериев – двухвыборочный t-критерий Стьюдента (гомоскедастический при равенстве дисперсий, гетероскедастический при их неравенстве). Анализ зависимостей осуществлялся с помощью рангового коэффициента корреляции (r) Спирмена. При $p < 0,05$ различия считались достоверными. 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 – $M \pm 2m$, относительные величины – $\% \pm 2m$ (на $100 \pm 2m$).

Результаты исследования и их обсуждение

Проведено исследование гинекологического, акушерского анамнеза, истории родов и экстрагенитальной патологии. В группе с гипертензивными расстройствами чаще встречаются: эрозия шейки матки – 29 ($37,7 \pm 10,8$), хронический эндометрит – 22 ($28,6 \pm 10,1$), хотя значимых статистических различий между группами нет. Доля первородящих в основной группе составила 66%, в группе сравнения – 27%. Также получены статистически значимые различия между группами по способу родоразрешения и сроку гестации. Так, в группе с гипертензивными расстройствами средний срок гестации составил 35 недель, в группе сравнения – 38 недель ($p = 0,0004$). Частота оперативного родоразрешения путем кесарева сечения в группе с гипертензивными расстройствами значительно выше, чем в группе сравнения (табл. 1).

Таблица 1

Особенности течения беременности и родов сравниваемых групп

	Количество пациенток				P-value
	Основная группа		Группа сравнения		
	абс.	%	абс.	%	
Кесарево сечение	49	63,6	2	23,1	0,0206*
Роды физиологические	26	33,8	9	76,9	0,0206*
Итого	77	100	11	100	

*Примечание: – различия между группами значимы при $p < 0,05$.

Анамнестические данные беременных по экстрагенитальной патологии показали статистически значимые различия по анемии у женщин выделенных групп (табл. 2).

Таблица 2

Частота экстрагенитальной патологии в сравниваемых группах

Экстрагенитальная патология	Группа 1		Группа 2		P-value
	абс.	%	абс.	%	
Заболевания ЖКТ:					
Хронический гастрит	(11)	14,3±7,8	0	0	0,4453
Язвенная болезнь желудка и ДПК	(1)	1,3± 1,3	0	0	0,9447
Хронический холецистит	(2)	2,6±2,6	0	0	0,8896
Заболевания системы крови:					
Анемия 1-й степени	(37)	48,1±	(5)	46,2±	0,0363*
Анемия 2-й степени	(5)	6,5±5,5	0	0	0,7286
Анемия 3-й степени	(6)	7,8±6,0	0	0	0,6271
Заболевания					
Хронический пиелонефрит	(13)	16,9±8,4	(1)	15,4±	0,6771
Заболевания щитовидной					
Гипотиреоз	(6)	7,8±	(2)	23,1±	0,5788
Заболевания глаз:	(17)	22,1±9,3	(1)	15,4±	0,4877

*Примечание: – выявлены статистически значимые различия распределения показателей между группами ($p < 0,05$).

Среди жалоб пациенток с гипертензивными расстройствами наиболее часто встречались: на головную боль – у 31 женщины (40,3%), рвоту – в 11 случаях (14,3%), слабость – у 3 человек (3,9%).

При статистическом анализе акушерского анамнеза получены статистически значимые различия по показателям кровопотери, сроку гестации, методу родоразрешения. В группе с гипертензивными расстройствами частота кесарева сечения значительно выше, чем в группе здоровых беременных ($p = 0,0206$).

Когнитивные функции в группе контроля были достаточно высокими по сравнению с группой беременных с гипертензивными расстройствами и здоровыми беременными. Детальный анализ результатов тестирования в группах с гипертензивными расстройствами позволил выявить следующие изменения (табл. 3).

Таблица 3

Частота выявления тревоги, депрессии, когнитивных нарушений и их корреляция с нейротрофическим фактором

Примечание: *достоверный результат относительно группы контроля.

Группа	MMSE	Шкала Бека	Самооценка памяти	CES-D	PT	ЛТ	BDNF
Беременные с гипертензивными расстройствами	23,62±2,42*	7,36±1,44	18,17±2,98	11,99±2,00	35,58±4,38	35,22±3,97	12,51±3,59*

Контроль	29,27±0,60	6,55±1,19	9,09±1,51	8,09±1,20	33,18±1,92	37,36±2,58	6,46±1,43
Беременные здоровые	23,09±6,86*	4,91±2,44	14,09±5,77	9,64±3,41	33,73±1,095	30,73±9,12	5,27±1,78

Из таблицы видно, что в группе с гипертензивными нарушениями когнитивные функции были значительно снижены. Тестирование беременных с гипертензивными расстройствами при помощи шкалы MMSE выявило статистически значимое снижение когнитивных функций ($p=0,0000$) по сравнению с группой небеременных женщин. Исследование мозгового нейротрофического фактора (BDNF) выявило его повышение в группе с гипертензивными расстройствами, которое составило $12,51\pm3,59$ нг/мл ($p=0,0007$ по отношению к группе здоровых – $5,27\pm1,78$ нг/мл, $p=0,0029$ по отношению к группе контроля). При исследовании психометрического статуса в группах сравнения выявлены следующие данные: средний балл по тесту Спилбергера–Ханина в группе с гипертензивными расстройствами констатировал средний уровень реактивной ($35,58\pm4,38$) и средний уровень личностной ($35,22\pm3,97$) тревожности, не отличающийся при этом от уровня здоровых и группы контроля ($p=0,5155$).

При проведении внутригруппового анализа группа беременных с гипертензивными расстройствами распределена по типу: БХАГ – беременные с хронической АГ; БГАГ – беременные с гестационной АГ; БПЭ – беременные с преэклампсией; БХС – беременные с HELLP-синдромом. В таблице 4 представлено сопоставление показателей психометрического статуса при различных гипертензивных расстройствах. В группе с HELLP-синдромом нарушение когнитивных функций по MMSE было более выражено и составило $15,00\pm13,15$, что соответствует деменции умеренной степени. В группах с ГАГ и ПЭ когнитивные нарушения соответствуют деменции легкой степени. В группе с ХАГ когнитивные нарушения отмечены как преддементные. С целью выявления наличия депрессии использовались шкалы Бека и CES-D, статистически значимых изменений во всех группах не выявлено. По шкале самооценки памяти нарушений когнитивных функций во всех группах не выявлено. У пациенток с ХАГ, ПЭ с помощью теста Спилберга–Ханина тревожность была определена как умеренная.

В группах с преэклампсией и HELLP-синдромом уровень BDNF был наиболее высоким и составил $14,83\pm4,79$ нг/мл ($p=0,0017$ по отношению к группе контроля) и $25,92\pm13,58$ нг/мл ($p=0,0374$ по отношению к группе контроля).

Таблица 4

Частота выявления тревоги, депрессии, когнитивных нарушений и их корреляция с нейротрофическим фактором при различных гипертензивных расстройствах

Группа	MMSE	Шкала Бека	Самооценка памяти	CES-D	PT	ЛТ	BDNF
Контроль	29,27±0,60	6,55±1,19	9,09±1,51	8,09±1,20	33,18±1,92	37,36±2,58	6,46±1,43
БХАГ	25,89±6,39*	7,78±4,34	18,56±8,13	12,44±5,52	41,11±11,88	41,33±11,87	5,78±3,70
БГАГ	21,77±6,83*	6,85±3,21	17,54±6,48	10,54±3,96	28,00±9,50	30,69±10,19	7,33±3,66
БПЭ	23,69±2,83*	7,42±1,76	18,25±3,69	12,25±2,51	36,47±5,32	35,29±4,63	14,83±4,79*
БХС	15,00±13,15*	5,83±6,04	9,00±9,60	5,50±4,93	24,67±23,56	20,83±19,01	25,92±13,58*

Примечание: * достоверный результат относительно группы контроля.

Нами прослежена зависимость мозгового нейротрофического фактора от выраженности гипертензивных осложнений. Статистический анализ данных с помощью анализа кривой операционной характеристики приемника (ROC) позволил определить, что содержание сывороточного BDNF выше 11,1 нг/мл прогнозирует высокий риск развития тяжелых осложнений преэклампсии, таких как HELLP-синдром (норма 1–5 нг/мл). На основании полученных данных был разработан «Способ прогнозирования риска развития тяжелых осложнений преэклампсии», защищенный патентом Российской Федерации [16]. Таким образом, впервые проведено исследование количественного содержания нейротрофинов сыворотки крови беременных женщин и определена их корреляция с развитием акушерских осложнений, связанных с гипертензивными расстройствами.

Для оценки влияния различных факторов на когнитивные функции пациентов с гипертензивными расстройствами проведен корреляционный анализ. Показатели краткой оценочной шкалы психического статуса имели прямую линейную зависимость от количества баллов теста реактивной ($r=0,794$, $p=0,0000$) и личностной тревожности ($r=0,879$, $p=0,0000$). Корреляционной связи между степенью когнитивных нарушений при беременности с гипертензивными нарушениями и мозговым нейротрофическим фактором не выявлено.

Заключение

При прогрессировании тяжелой преэклампсии и HELLP-синдрома в организме происходят патологические изменения в виде полиорганной недостаточности, которая часто осложняется в дальнейшем преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты (ПОНРП), синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС). Количество мозгового нейротрофического фактора в нашем исследовании коррелирует с возрастающей степенью тяжести гипертензивных нарушений (таких как гестационная артериальная гипертензия, умеренная и тяжелая преэклампсия, HELLP-синдром). Также изучен вопрос корреляции тяжести гипертензивных осложнений при беременности с

количественным содержанием BDNF сыворотки крови. При тяжелых осложнениях гипертензивных расстройств, таких как тяжелая преэклампсия, HELLP-синдром, преждевременная отслойка плаценты, выявлено статистически значимое повышение BDNF в сыворотке крови, что, в свою очередь, является диагностическим маркером этих состояний.

В патогенезе тяжелых осложнений беременности, таких как преэклампсия и HELLP-синдром, как правило, ведущую роль играют эндотелиальная дисфункция и повышение содержания мозгового нейротрофического фактора в сыворотке крови.

В эмбриональном периоде мозговой нейротрофический фактор, как и другие представители семейства, отвечает за дифференцировку, рост и выживание нейронов. В нервной системе BDNF обеспечивает процессы нейропластичности и восстановления нейронов в условиях патологии. Также мозговой нейротрофический фактор является одним из маркеров проявлений эндотелиальной дисфункции. В различных литературных данных обсуждались клинические и лабораторные проявления преэклампсии 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 нарушения функции работы головного мозга как важнейшего звена в патогенезе преэклампсии. На наш взгляд, мозговой нейротрофический фактор, определенный в сыворотке периферической крови, является одним из лабораторных показателей, позволяющим спрогнозировать возможные клинические проявления преэклампсии и HELLP-синдрома и достоверно определять степень тяжести этих осложнений. Эти данные, впервые полученные нами, коррелируют с акушерскими осложнениями.

Учитывая полученные результаты, мы считаем, что при помощи данного теста будет возможность прогнозировать такие тяжелые осложнения преэклампсии, как HELLP-синдром, отслойка плаценты.

Выводы. Когнитивные функции у женщин с неосложненным течением беременности и родов сохранены в полном объеме. У беременных с гипертензивными расстройствами когнитивные функции достоверно снижены.

Выраженность когнитивных нарушений у беременных с гипертензивными расстройствами коррелирует со степенью реактивной и личностной тревожности.

Степень и выраженность когнитивных нарушений не определяется количественным содержанием мозгового нейротрофического фактора в сыворотке крови.

При тяжелых осложнениях гипертензивных расстройств выявлено достоверное повышение нейротрофического фактора (BDNF) в сыворотке крови, что, в свою очередь, является диагностическим маркером этих состояний.

Список литературы

1. Волков А.О., Потапов В.А., Клигуненко Е.Н., Мамчур А.Й., Ветошка И.О. Связь когнитивных нарушений с физиологическими изменениями во время беременности // Медико-социальные проблемы семьи. 2014. Т. 19. № 2. С. 19-25.
2. Королёв М.В., Пряников С.А. Когнитивная дисфункция в акушерстве: современный взгляд на проблему (обзор литературы) // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. 2017. № 2 (26). [Электронный ресурс]. URL: <http://vmi-reaviz.ru/wp-content/uploads/2017/10/Vestnik-2-2017.pdf> (дата обращения: 12.05.2021).
3. Poser C.M., Kassirer M.R., Peyser J.M. Benign encephalopathy of pregnancy. Preliminary clinical observations. *Acta Neurol Scand.* 1986. Vol. 73 (1). P. 39-43. DOI: 10.1111/j.1600-0404.1986.tb03239.x.
4. Волков А.О., Клигуненко Е.Н., Ветошка И.А. Когнитивные функции родильниц после оперативного родоразрешения в зависимости от варианта анестезии // Фундаментальные исследования. 2014. № 4-3. С. 472-478.
5. Материнская смертность в Российской Федерации в 2014 г. Методическое письмо МЗ РФ от 09.10.2015. 72 с.
6. Радзинский В.Е., Фукс А.М. Акушерство: учебник. М.: ГОЭТАР-Медиа, 2016. 1040 с.
7. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия: Клинические рекомендации (протокол лечения). М., 2016. 72 с.
8. Postma I.R., Bouma A., de Groot J.C., Aukes A.M., Aarnoudse J.G., Zeeman G.G. Cerebral white matter lesions, subjective cognitive failures, and objective neurocognitive functioning: A follow-up study in women after hypertensive disorders of pregnancy. *J. Clin Exp Neuropsychol.* 2016. Vol. 38 (5). P. 585-98. DOI: 10.1080/13803395.2016.1143453.
9. Гомазков О.А. Плейотропные эффекты нейротрофинов. М.:ООО «КДМ», 2010.136 с.
10. Kimura A., Namekata K., Guo X., Harada C., Harada T. Neuroprotection, growth factors and BDNF-TrkB signalling in retinal degeneration. *Int. J. Mol. Sci.* 2016. Vol. 17 (9). pii: E1584. DOI: 10.3390/ijms17091584. PMID: 27657046.
11. Цепилов С.В., Каракулова Ю.В. Нейротрофины крови при хронической ишемии мозга // Пермский медицинский журнал. 2016. № 6. с. 60-65.
12. Алешина Е.А., Черкасова В.Г., Черемискин В.П., Когнитивные нарушения у беременных женщин на фоне вегетативной дистонии // Уральский медицинский журнал. 2014. № 7 (121). С. 19-22.

13. Каракулова Ю.В., Амирахова Л.Ш. Роль нейротрофинов в восстановлении после ишемического инсульта под влиянием нейропротекторной терапии // Неврологический журнал. 2014. № 6. С. 36-39.
14. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем; 10-й пересмотр. Женева, 1995 (дополнения 2021). [Электронный ресурс]. URL: <https://mkb-10.com/> (дата обращения: 12.05.2021).
15. Серов В.Н., Адамян Л.Н., Шифман Е.М. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Клинические рекомендации. Протокол.2016. С. 7.
16. Каракулова Ю.В., Падруль М.М., Кондратюк И.В. Способ прогнозирования риска развития тяжелых осложнений преэклампсии // 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: 12.05.2021).