

На правах рукописи

ТАЙТУБАЕВА ГУЛЬНАР КУСАИНОВНА

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ
НАРУШЕНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ**

14.01.11 – нервные болезни

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, **Грибачёва Ирина Алексеевна**
профессор

Официальные оппоненты:

Исаева Наталья Викторовна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры нервных болезней с курсом медицинской реабилитации последипломного образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Визило Татьяна Леонидовна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики и медицинской реабилитации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___»_____2019г. в_____ часов на заседании объединённого диссертационного совета Д 999.113.03 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ СибФНКЦ ФМБА России) по адресу: 634009, Томская область, г. Томск, ул. Розы Люксембург, д.1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного учреждения «Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства», <http://niikf.tomsk.ru>

Автореферат разослан «___»_____ 2019 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Абдулкина Наталья Геннадьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность избранной темы. С наступлением беременности в организме женщины происходит перестройка практически всех органов и систем (С. М. Sells, 2017). Большая роль в процессах адаптации женщины к новым условиям функционирования системы мать-плацента-плод отводится автономной (вегетативной) нервной системе. Считается, что функциональное состояние автономной нервной системы во многом определяет условия протекания беременности, родов и состояние новорожденного (К.А. Egliston, 2007; С. Л. Дмитриева, 2011). Под особым контролем вегетативных центров находится регуляция адаптационных механизмов (Р. И. Стрюк, 2018).

В то же время само направление первичного ответа автономной нервной системы на возникновение отклонения гомеостаза зависит от базового состояния параметров, которое, в свою очередь, определяется наличием сопутствующей патологии или заболеваний (L. Volis, 2003). Ряд авторов (J. Doux, 2006; К. Tsuda, 2003) утверждают, что именно вегетативно-сосудистая дисфункция как первичное заболевание автономной нервной системы является пусковым фактором в развитии кардиоваскулярных нарушений. Такого же мнения придерживаются и другие авторы – одним из механизмов реализации церебрального ишемического повреждения является расстройство автономной регуляции (Н. В. Галиновская, 2015; А. В. Фоякин, 2005).

В рамках формирования кардиоваскулярных расстройств патологию АНС традиционно связывают с избыточной активностью симпатoadреналовой системы (Р. И. Стрюк, 2018; G. Grassi, 2007; M. Esler, 2000; R. Shannon, 2006).

Острый мозговой инсульт для всех женщин является четвертой по значимости причиной смерти и восьмой по значимости причиной смерти, связанной с беременностью (B. D. Sanders, 2018). По данным разных авторов, инсульт во время гестации представляет собой достаточно редкое явление, однако в разных источниках показатели колеблются от 4,2 до 210 на 100 тыс. родов (Е. V. Kuklina, 2011; Н. Cohen, 2017; С. А. Davie, 2008; G. Saposnik, 2011; К. Е. Gear, 2013; Е. С. Miller, 2016; R. H. Swartz, 2017).

В настоящее время достоверная оценка потенциального риска ОНМК, ассоциированного с беременностью, представляет достаточно сложную задачу.

Степень разработанности темы диссертации. Различные аспекты анализируемой проблемы отражены в основном в публикациях зарубежных авторов. И, несмотря на имеющиеся работы, в значительной части эти исследования не систематизированы и охватывают лишь отдельные факторы риска развития неврологических нарушений. Основной задачей врача является выделение группы беременных, которая требует более пристального внимания и изменения тактики ведения пациента.

Для выявления факторов риска необходима комплексная оценка клинических и гемодинамических характеристик, состояния системы гемостаза, генетических и приобретенных факторов у беременных, с привлечением мультидисциплинарной команды. Это представляется весьма перспективным направлением и позволит прогнозировать развитие осложнений и неблагоприятных исходов беременности, а также может способствовать разработке мероприятий по их профилактике.

Цель исследования. Изучить, систематизировать и оценить прогностическую значимость клинико-лабораторных маркеров поражения нервной системы, ассоциированных с беременностью, для определения основных факторов риска развития неврологических нарушений.

Задачи исследования

1. Установить закономерности развития и особенности клинического течения неврологических синдромов в каждом триместре у беременных с надсегментарной вегетативной дисфункцией.

2. Выявить и оценить характерные клинико-лабораторные особенности поражения нервной системы и их комбинацию в каждом триместре у беременных с надсегментарной вегетативной дисфункцией.

3. Изучить полиморфизм генов системы гемостаза: метилентетрагидрофолатредуктазы (гена MTHFR C 677 T), протромбина (гена FII 20210 G > A), V фактора свертывания крови (гена FV 1691 G > A),

фибриногена гена FGB (-455 G > A), ингибитора активатора плазминогена (гена PAI-1 -675 5G > 4G), тромбоцитарного рецептора к коллагену (гена ITGA2 807 C > T), тромбоцитарного рецептора фибриногена (гена ITGB3 1565 T > C) у беременных с надсегментарной вегетативной дисфункцией в зависимости от клинических проявлений в разных триместрах.

4. Провести сравнительный анализ полиморфных вариантов генов системы гемостаза: метилентетрагидрофолатредуктазы (гена MTHFR C677T), протромбина (гена FII 20210 G > A), V фактора свертывания крови (гена F V 1691 G > A), фибриногена гена FGB (-455 G > A), ингибитора активатора плазминогена (гена PAI-1 -675 5G > 4G), тромбоцитарного рецептора к коллагену (гена ITGA2 807 C > T), тромбоцитарного рецептора фибриногена (гена ITGB3 1565 T > C) при беременностях, осложненных острым нарушением мозгового кровообращения.

5. Обобщить и систематизировать предикторы острого нарушения мозгового кровообращения в 3 триместре беременности.

Гипотеза исследования. Рабочая гипотеза базируется на предположении о том, что комплексная оценка в каждом триместре клинических данных, гемодинамических характеристик, лабораторных показателей, наличие полиморфизма генов системы гемостаза позволяет выделить группу риска развития неврологических расстройств у беременных.

Предмет и объект исследования. Объектом исследования явились 235 беременных, госпитализированных в Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области (ГБУЗ НСО) «Городская клиническая больница №1» в 2013–2018 гг.

Предмет исследования: клиническая картина сосудистых и вегетативных нарушений у беременных, клиничко-лабораторные данные обследования беременных, показатели вопросника (А. М. Вейн, 2000), генетический профиль у беременных.

Единица наблюдения: беременная, госпитализированная в ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1».

Методология диссертационного исследования. Методология исследования базировалась на использовании комплекса методов: эпидемиологического, клинического, аналитического, статистического. Проведено открытое сравнительное исследование модели комплексной клинической, лабораторной и инструментальной оценки вегетативной дисфункции и церебральных ишемических нарушений на стационарном этапе.

Данное исследование было одобрено комитетом по этике ФГБОУ ВО Новосибирского государственного медицинского университета Минздрава России, протокол № 90 от 18.11.2016 г.

Достоверность полученных результатов обеспечена достаточным объемом клинических, лабораторных и инструментальных данных, корректным подбором объектов исследования, применением современных статистических методов обработки данных, обсуждением результатов исследования на научных конференциях, рецензируемыми публикациями в научных изданиях.

Научная новизна. Впервые показана частота встречаемости надсегментарной вегетативной дисфункции и выделены клинико-лабораторные синдромы поражения нервной системы у беременных с учетом артериальной гипертензии.

Уточнены факторы риска развития ОНМК ишемического генеза у беременных в 3 триместре с учетом наличия или отсутствия артериальной гипертензии.

Выявлена более высокая частота носительства полиморфизма генов MTHFR C 677 T, ITGA2 807C > T у беременных с наличием артериальной гипертензии.

Выявлена более высокая частота носительства полиморфизма генов MTHFR C 677T, ITGA2 807 C > T и PAI-1 675 5G > 4G у беременных с наличием вегетативной дисфункции до беременности.

Показана связь полиморфизма гена FGB 455 G > A у беременных с острым нарушением мозгового кровообращения ишемического генеза независимо от наличия или отсутствия артериальной гипертензии, что

указывает на генетическую предрасположенность к развитию ОНМК.

Создана клинико-математическая прогностическая модель оценки риска развития ОНМК ишемического генеза у беременных.

Положения, выносимые на защиту

1. Признаки вегетативной дисфункции у беременных усугубляются с увеличением сроков гестации и преобладают в группе беременных с артериальной гипертензией в третьем триместре.

2. Комплексная оценка клинической картины, анамнестических и лабораторных данных, а также изучение генетического профиля, в том числе выявление полиморфизма генов MTHFR C677T, ITGA2 807 C > T, PAI - 1 675 5G > 4G, FGB, позволяет выделить среди беременных группы риска развития таких неврологических расстройств, как надсегментарная вегетативная дисфункция и острые нарушения мозгового кровообращения, и в ряде случаев спрогнозировать течение беременности.

3. Основными предикторами развития острого нарушения мозгового кровообращения ишемического генеза у беременных в третьем триместре независимо от наличия или отсутствия артериальной гипертензии являются: наличие цефалгического синдрома, вегетативная дисфункция до гестации у всех беременных, прием контрацепции, наличие сопутствующей патологии более 3 нозологических единиц, гипоплазия сосудов головного мозга, признаки ангиопатии сосудов сетчатки, повышенный уровень фибриногена и высокая активность фактора Виллебранда.

4. Предложенная клинико-математическая прогностическая модель оценки риска развития острого нарушения мозгового кровообращения ишемического генеза у беременных позволяет выделить группу пациентов, требующих более пристального наблюдения.

Теоретическая и практическая значимость работы. В результате проведенного исследования получены данные, позволяющие дополнить существующие представления о поражении нервной системы во время беременности и о факторах риска развития острого нарушения мозгового

кровообращения ишемического генеза у беременных.

С помощью предложенной клинико-математической прогностической модели выявлены факторы, свидетельствующие о высокой вероятности развития острых церебральных ишемических нарушений на разных этапах обследования беременной, что при необходимости позволит обоснованно и своевременно провести дополнительные методы обследования.

Основные положения исследования могут быть включены в программу преподавания на учебных кафедрах курса неврологии медицинских образовательных учреждений.

Соответствие диссертации Паспорту научной специальности: 14.01.11 – нервные болезни (медицинские науки) по следующим областям исследований:

пункт 3. Сосудистые заболевания нервной системы;

пункт 9. Неврология вегетативных и невротических расстройств;

пункт 1. Нейрогенетика, наследственные и дегенеративные заболевания нервной системы.

Апробация работы. Основные положения, результаты, выводы и практические рекомендации выполненной работы представлены на 8-й Российской (итоговой) научно-практической конференции с Международным участием студентов и молодых ученых «АВИЦЕННА-2017» (г. Новосибирск, 2017), Всероссийской научно-практической конференции «Неотложные состояния в неврологии: современные методы диагностики и лечения», посвященной 140-летию со дня рождения М. И. Аствацатурова (г. Санкт-Петербург, 2017), 5-й Международной научно-практической конференции (Казахстан, г. Астана, 2017), 9-й Российской (итоговой) научно-практической конференции с Международным участием студентов и молодых ученых «АВИЦЕННА-2018» (г. Новосибирск, 2018), 6-й научно-практической конференции с Международным участием (Казахстан, г. Астана, 2018), научно-практической конференции с Международным участием, посвященный Всемирному дню борьбы с инсультом (Казахстан,

г Алматы, 2018), 22-й Всероссийской научно-практической конференции «Многопрофильная больница: хирургия травмы» (г. Ленинск-Кузнецкий, 2019).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Актуальные вопросы неврологии и психиатрии» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Новосибирск, 2019).

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России в рамках темы «Клинико-патогенетическая характеристика наследственных, демиелинизирующих и сосудистых заболеваний центральной нервной системы, методы профилактики и лечения дегенеративных заболеваний нервной системы, в том числе, сопровождающихся когнитивными нарушениями», номер государственной регистрации АААА-А15-115120910169-8.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, в том числе 6 статей в рецензируемых журналах Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук.

Внедрение результатов исследования. Основные научные положения, сформулированные в результате выполненного исследования, внедрены в клиническую практику Регионального сосудистого центра №1 ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница №1» и в учебный процесс на кафедре неврологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Личный вклад автора. Автором проведен анализ данных отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационного исследования, постановка научных задач, разработка дизайна, сбор и систематизация первичного материала, включая соматическое и неврологическое обследование, анализ историй болезни беременных и карт настоящей беременности, тестирование

пациентов по вопроснику (А. М. Вейн, 2000).

Самостоятельно проведен анализ полученных данных, сформулированы выводы, подготовлены публикации и доклады на конференции по результатам исследования.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 192 страницах машинописного текста и состоит из 5 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, три главы результатов собственных исследований), обсуждения результатов исследования, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала и приложений.

Список литературы представлен 352 источниками, из которых 203 зарубежных издания. Работа иллюстрирована 52 таблицами и 5 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Методологические подходы и методы исследования

Для достижения поставленной цели была изучена группа больных из 235 беременных, госпитализированных в ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница №1» за период с 2013 по 2018 гг.

В процессе обработки данных сложилась структура нозологических форм, основанная на частоте выявленных неврологических заболеваний на момент обращения. Наибольшее количество (61,8%) составили беременные с НВД, на втором месте были беременные с дорсопатиями (12,5%) и на третьем – с ОНМК (7,6 %). С учетом высокой распространенности НВД в исследуемой когорте, связи НВД с цереброваскулярными нарушениями, сложностями в диагностике ОНМК у беременных и серьезности патологии, а также большой социальной значимости этих расстройств в дальнейшее исследование включены 206 беременных с НВД и 29 с НМКИГ, куда вошли беременные с ИИ (16 (55,2 %) больных) и ПНМК (13 (44,8 %) пациентов).

Критерии исключения: небеременные, беременные с патологией периферической нервной системы, органическим заболеванием ЦНС иной патологии, эпилепсией, геморрагическим инсультом, неуточненным типом

инсульта, декомпенсацией сопутствующей патологией (сахарный диабет, сердечная недостаточность, онкологические заболевания, тиреотоксикоз, заболевания крови, заболевания органов грудной клетки, печени, почек и другие), психическими заболеваниями, осложненным течением беременности на момент осмотра (угроза прерывания беременности, отслойка хориона, токсикоз средней и тяжелой степени, острые экстрагенитальные заболевания), отсутствие данных обследования, отказ женщины от участия в исследовании.

На каждую беременную заполняли специально разработанную индивидуальную карту. В карте регистрировали паспортную часть, антропометрические и анамнестические данные, срок беременности на момент осмотра, наличие сопутствующей патологии, данные соматического статуса, данные роста и массы тела, индекс массы тела (индекс Кетле); неврологическую симптоматику, данные вегетативного тонуса, результаты тестирования по вопроснику (А. М. Вейн, 2000), лабораторных и инструментальных исследований, данные осмотра глазного дна.

Разделение сроков беременности на триместры проводили на основании количества недель беременности: 1 триместр – 1-13 недель; 2 триместр – 14-27 недель; 3 триместр – более 28 недель.

Общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови, исследование системы гемостаза, определение гомоцистеина, электролитов крови проводили по общепринятым методикам на анализаторах: гематологический анализатор закрытого типа Sysmex-2000XT 2000i, Sysmex XT4000i, Sysmex XT800i, мочевиная станция Dirui H-800, биохимический анализатор AU-480, автоматический коагулятор ACL TOP 500, Immulite 2000 (DPC). Исследование крови на активность фактора Виллебранда проводили на оборудовании ACL TOP 700.

Исследование полиморфизма генов проводили с помощью комплексного оборудования, тест системы Вектор бест, амплификатор CFX96 BIO-RAD, методом полимерной цепной реакции. Для исследования выбран полиморфизм генов, касающийся ишемического поражения головного мозга: MTHFR C677T

20210 G > A гена FII, 1691 G > A гена FV, -455 G > A гена FGB, -675 5G > 4G гена PAI-1, 807 C > T гена ITGA2, 1565 T > C гена ITGB3.

На рисунке 1 представлена схема формирования групп.

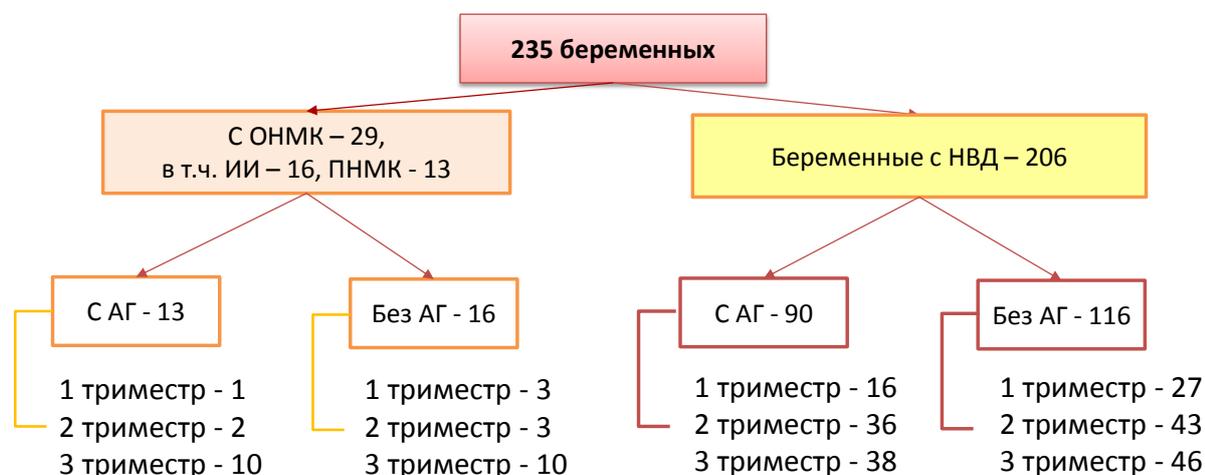


Рисунок 1 – Схема формирования групп

Статистическую обработку данных производили с помощью программного обеспечения R и Excel (Microsoft Office 2010). Так как основной объем количественных и шкальных данных не характеризовался нормальным распределением, то в расчетах, в основном, применяли непараметрические критерии. Большинство числовых данных в работе представлено в формате: среднее/медиана [25 %; 75 % квартиль]. При сопоставлении двух независимых выборок по количественным признакам использовали двухсторонний критерий Манна-Уитни. Сравнение групп по качественному признаку проводили с помощью точного критерия Фишера или его асимптотической реализации.

Для выявления предикторов ОНМК применяли модель логистической регрессии. Для выбора наилучшего варианта использовали пошаговый алгоритм включения и исключения предикторов и дисперсионный анализ (ANOVA). Результаты оценки логистической регрессии представлены набором коэффициентов, достигнутыми уровнями значимости, соответствующими отношениями шансов (OR) и 95 % доверительными интервалами для них (CI), показателем AUC, чувствительностью и специфичностью, матрицей ошибок.

На диаграммах типа «boxplot» представлены медиана, интерквартильный размах, наибольшее/наименьшее выборочное значение, находящееся в пределах

расстояния 1.5 значения интерквартильного размаха и выбросы.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Характеристика беременных в каждом триместре беременности с надсегментарной вегетативной дисфункцией. При изучении групп беременных с НВД у 43,7 % пациентов имела место артериальная гипертензия – эти пациенты составили группу ВДсАГ, остальные 56,3 % – группу без артериальной гипертензии (ВДбАГ).

Для всех изучаемых групп беременных жалобы в связи с их многообразием были систематизированы и объединены в клинические синдромы. В группе беременных с НВД как в подгруппе с АГ, так и без АГ среди всех синдромов цефалгический синдром преобладал во всех трех триместрах. При этом отмечена большая встречаемость данного синдрома у беременных с АГ, однако статистически значимых различий между подгруппами выявлено не было. Статистически значимые различия по встречаемости синдрома церебральной венозной дисфункции были выявлены во втором ($p = 0,01$) и третьем триместрах ($p = 0,02$).

При анализе анамнестических данных учитывали такие данные, как прием контрацептивных средств до беременности, ИМТ, курение и отягощенный наследственный анамнез по сердечно-сосудистой патологии. В группе беременных ВДсАГ выявлено более высокое значение ИМТ (26,4/26,1 [24,7; 28,0]) по сравнению с ВДбАГ (24,1/23,8 [22,8; 25,2]) ($p < 0,001$).

Среди всех сопутствующих патологий в подгруппах наиболее часто встречается патология венозной системы, которая достигает 56%. Преобладание данной патологии отмечалось в первом триместре в группе ВДбАГ ($p = 0,01$), что возможно, объясняется недостаточностью симпатического влияния АНС у этих пациентов на ранних сроках.

При анализе количества сопутствующей патологии на одну беременную выявлено, что в группе ВДсАГ среднее количество нозологических единиц составило 2,4 по сравнению с 1,6 в группе ВДбАГ ($p \leq 0,001$).

При изучении анамнеза и результатов вопросника (А. М. Вейн, 2000) на

предмет выявления вегетативных изменений обнаружено, что более 80 % беременных с НВД имели 15 и более баллов. На рисунке 3 приведено распределение баллов по вопроснику до беременности в зависимости от триместра и наличия АГ. Обращает на себя внимание, что количество баллов по вопроснику до беременности в группе пациентов с АГ в 3 триместре выше, чем при отсутствии АГ ($p < 0.001$). Также более высокие баллы по вопроснику, заполненному во время гестации, выявлены у группы беременных с АГ в 3 триместре ($p < 0.001$, рисунок 2). Это связано, прежде всего, с изменением функций организма беременной с наступлением гестации и повышением нагрузки на организм в связи с перестройкой регуляторных систем организма.

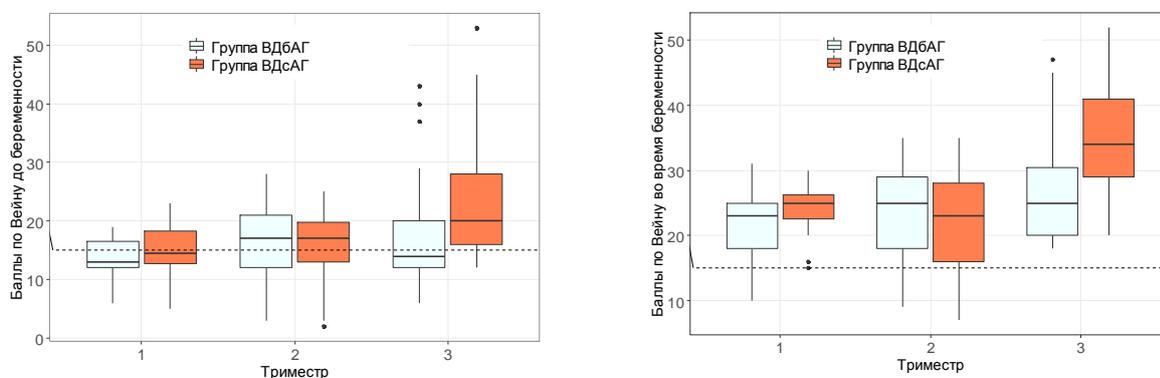


Рисунок 2 – Распределение баллов по вопроснику (А. М. Вейн, 2000) в группах ВДсАГ и ВДбАГ: до беременности (слева) и на момент обращения (справа). Пунктирной линией отмечен уровень в 15 баллов.

Изменения сосудов глазного дна по типу ангиопатии наблюдались во всех группах беременных. Так, в подгруппе ВДсАГ во всех трех триместрах преобладают суженные артерии по сравнению с ВДбАГ ($p \leq 0,001$). Расширенные вены и артерии более часто встречаются в группе ВДбАГ (сравнение встречаемости расширенных вен: $p = 0,043$, $p = 0,057$, $p = 0,077$ – соответственно в 1, 2, 3 триместрах; артерий: $p = 0,035$, $p = 0,058$, $p = 0,016$).

Уровни гемоглобина и Д-димера в подгруппе ВДсАГ в первом триместре были статистически значимо ниже, чем в подгруппе ВДбАГ ($p = 0,01$ и $p = 0,02$ соответственно). Во втором и третьем триместрах значимых различий уровня гемоглобина и Д-димера не получено.

При анализе системы гемостаза выявлено, что во всех подгруппах уровень фибриногена имел тенденцию к увеличению с первого триместра от

3,2 г/л к третьему до 5,1 г/л (средние значения) и большие значения наблюдаются в подгруппе ВДБАГ по сравнению с ВДсАГ в трех триместрах ($p \leq 0,02$) (рисунок 3). Аналогично и уровень активности фактора Виллебранда повышался с увеличением сроков гестации: 111 % в первом триместре и 170 % – в третьем. Однако значимое преобладание выявлено в группе в ВДБАГ только в первом и во втором триместрах ($p \leq 0,02$). В третьем триместре его уровень также выше референсных значений как в подгруппе ВДсАГ, так и ВДБАГ (164/169 [126; 171] и 172/170 [158; 189] соответственно). Однако статистически значимых различий между ними нет ($p > 0,05$).

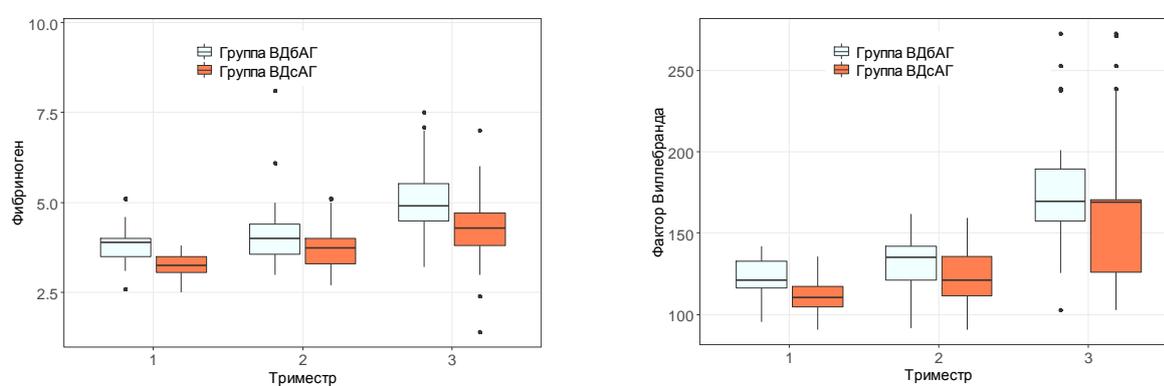


Рисунок 3 – Распределение значений уровней фибриногена (слева) и активности фактора Виллебранда (справа) в группах ВДсАГ и ВДБАГ по триместрам

Предикторы ОНМК у беременных в третьем триместре. При анализе группы беременных с НМКИГ, средний возраст которых составил 30 лет, было выявлено, что у 69 % женщин инсульт возник в третьем триместре гестации.

В связи с разным патогенетическим механизмом развития неврологической симптоматики группы пациентов с наличием и отсутствием артериальной гипертензии анализировали отдельно.

С целью оценки вероятности развития ОНМК весь процесс исследования был разделен на этапы: оценка субъективных факторов и выделение их в клинические синдромы, оценка ВД по вопроснику (А. М. Вейн, 2000), оценка анамнестических данных, нейроофтальмологический статус, дополнительные лабораторные и инструментальные методы (рисунок 4). В силу малого количества данных и большой вероятности переобучения при построении регрессии использовали не более трех предикторов. Отбор производился на

основании анализа их клинической и статистической значимости.



Рисунок 4 – Схема проведенного математического анализа и разработанного на его основе алгоритма оценки вероятности ОНМК

В группе беременных с наличием АГ (НМКсАГ и ВДсАГ) на первом этапе проводили оценку субъективных факторов, на основании которой предварительно был проведен анализ данных, имеющих различную частоту встречаемости в группах. Цефалгический синдром во всех случаях присутствовал у пациентов с НМКсАГ, в подгруппе ВДсАГ – в 42 % ($p=0,003$), синдром вестибулярной дисфункции в группе НМКсАГ – в 70 %, в ВДсАГ – в 11 % ($p = 0,001$), астенический синдром в группе НМКсАГ ($p = 0,062$).

В окончательный вариант логистической регрессии вошли два фактора: синдром вестибулярной дисфункции ($OR = 37,4$; $CI = [3,88; 364,6]$; $p = 0,002$), астенический синдром ($OR = 9,9$; $CI = [1,02; 95,7]$; $p=0,047$). Были достигнуты следующие характеристики построенной модели классификации: AUC – 0,87, чувствительность 70 %, специфичность 89 %.

На втором этапе определяли наличие ВД до беременности с помощью вопросника (А. М. Вейн, 2000). Выявлено, что все пациенты в группе НМКИГ имели ВД до беременности. В связи с чем для корректного выявления предикторов из группы ВДсАГ были отобраны беременные с соответствующим статусом ВД до беременности. Если пациентка не имела ВД, то она исключалась из дальнейшего рассмотрения как пациентка с крайне низким риском. Выявлено, что из 38 женщин в группе ВДсАГ у 32 (84,2 %) – имела место ВД до беременности.

На третьем этапе предлагалось рассмотрение данных анамнеза 32 беременных и определение риска на его основании. Рассматривались факторы: прием контрацептивных средств до беременности, курение, отягощенный

наследственный анамнез по сердечно-сосудистой патологии, ИМТ, наличие сопутствующей патологии, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, в том числе преэклампсия. При анализе были выделены наиболее информативные с преобладанием в группе НМКсАГ: «контрацепция» ($p = 0,059$), количество сопутствующей патологии 3,9/4 [3,2;4] нозологических единицы (при ВДсАГ составило 3/3 [3;3] нозологии) ($p = 0,003$), заболевания желудочно-кишечного тракта ($p = 0,031$) и «преэклампсия» ($p = 0,008$).

В окончательный вариант логистической регрессии третьего этапа вошли факторы: контрацепция ($OR = 4,6$; $CI = [0,65; 31,8]$; $p = 0,127$), количество сопутствующих заболеваний ($OR = 4,3$; $CI = [1,3; 14,0]$; $p = 0,016$), преэклампсия ($OR = 19,3$; $CI = [1,3; 281,1]$; $p = 0,030$). Достигнуты следующие характеристики построенной модели классификации: AUC – 0,91, чувствительность 100 %, специфичность 78 %.

Четвертый этап заключался в анализе данных дополнительных методов обследования: осмотра глазного дна, ультразвукового исследования сосудов шеи и головы, эхокардиография, исследования системы гемостаза, в том числе полиморфизма генов. Отметим факторы, различающиеся в исследуемых группах: гипоплазия сосудов головного мозга ($p = 0,050$), ангиопатия сетчатки в виде сужения артерий ($p = 0,001$), расширение вен ($p = 0,002$), которые являются следствием артериальной гипертензии; а также повышенный уровень фибриногена ($p = 0,002$) и высокая активность фактора Виллебранда ($p = 0,001$).

В окончательный вариант логистической регрессии четвертого этапа вошли факторы: фибриноген ($OR = 17,7$; $CI = [1,68; 187]$; $p = 0,017$), активность фактора Виллебранда ($OR = 1,031$; $CI = [1,005; 1,059]$; $p = 0,021$). Достигнуты следующие характеристики построенной модели классификации: AUC – 0,94, чувствительность 90 %, специфичность 97 %.

Обобщение результатов четырех этапов происходит следующим образом: если у пациентки имелась вегетативная дисфункция до беременности и на двух из 1, 3, 4 этапов выявлена высокая вероятность развития ОНМК, то пациентка относится к группе высокого риска. Итоговые значения чувствительности и

специфичности предложенного алгоритма равны 100 %.

Аналогично группе беременных с АГ проводили анализ групп с отсутствием АГ: 10 беременных с НМКБАГ и 46 беременных с ВДБАГ.

На этапе оценки субъективных факторов анализировались все пациентки, вне зависимости от наличия вегетативной дисфункции до беременности. На основании предварительно проведенного анализа к факторам, предположительно имеющим различную частоту встречаемости в данных группах относились: цефалгический синдром ($p = 0,06$), синдром церебральной венозной недостаточности ($p = 0,02$) и синдром висцеральных дисфункций ($p = 0,07$).

В окончательный вариант логистической регрессии вошли три фактора: синдром венозной недостаточности ($OR = 11,3$; $CI = [1,97; 64,8]$; $p = 0,007$), астенический синдром ($OR = 8,2$; $CI = [1,1; 62,1]$; $p = 0,041$), синдром висцеральных дисфункций ($OR = 9,2$; $CI = [1,3; 65,0]$; $p = 0,026$). Были достигнуты следующие характеристики построенной модели классификации: AUC – 0,85, чувствительность 96 % и специфичность 70 %.

В рамках второго этапа выявлено, что все пациенты с НМКБАГ имели ВД до беременности, согласно вопросника (А. М. Вейн, 2000). В связи с чем для корректного выявления предикторов из группы ВДБАГ были отобраны беременные с соответствующим статусом ВД до беременности. Если пациентка не имела ВД, то она исключалась из дальнейшего рассмотрения как пациентка с крайне низким риском. Выявлено, что у 52,2 % женщин ВД до беременности отсутствовала, у 47,8 % предполагалась ВД.

При анализе анамнеза беременных различная частота встречаемости была выявлена у следующих факторов: контрацепция ($p = 0,01$), количество сопутствующих нозологий 3,6/4 [3; 4] (при ВДБАГ – 2,1/2 [2; 3]) ($p = 0,00001$), патология венозной системы ($p = 0,01$), истмико-цервикальная недостаточность ($p = 0,06$), наличие выкидыша в анамнезе ($p = 0,06$).

В связи с высокой степенью разделяемости исходов построить корректный вариант логистической регрессии не удалось. Однако построенный на базе линейной функции классификатор на основании данных о

контрацепции, наличии отягощенной наследственности, количестве сопутствующих патологий обладает следующими характеристиками качества: AUC – 0,99, чувствительность 100 %, специфичность 91 %.

На четвертом этапе к факторам, которые различались в исследуемых группах, отнесены: гипоплазия сосудов головного мозга ($p = 0,036$); ангиопатия сетчатки в виде сужения артерий ($p = 0,001$), расширения вен ($p = 0,002$), которые, учитывая отсутствие АГ у данной группы можно трактовать как элемент недифференцированной дисплазии соединительной ткани; повышенный уровень фибриногена ($p = 0,011$) и высокая активность фактора Виллебранда ($p = 0,006$).

В окончательный вариант логистической регрессии вошли три фактора: глазное дно: вены расширены (OR = 18,9; CI = [1,6; 218,5]; $p = 0,020$), гипоплазия сосудов головного мозга (OR = 3,3; CI = [0,73; 15,2]; $p=0,092$), активность фактора Виллебранда (OR = 1,04; CI = [1,0; 1,08]; $p=0,077$). Были достигнуты следующие характеристики построенной модели классификации: AUC – 0,93, чувствительность 100 %, специфичность 77 %.

Обобщение результатов четырех происходит аналогично группе с АГ. Чувствительность алгоритма составила 100 %, специфичность – 95 %.

Таким образом, общими факторами риска развития ОНМК ишемического генеза у беременных в 3 триместре независимо от наличия или отсутствия артериальной гипертензии явились: наличие цефалгического синдрома, наличие вегетативной дисфункции до беременности, прием контрацепции, наличие сопутствующей патологии более 3 нозологических единиц, гипоплазия сосудов головного мозга, ангиопатия сосудов сетчатки, повышенный уровень фибриногена и высокая активность фактора Виллебранда.

Генетические предикторы неблагоприятного течения беременности.

Выявление взаимосвязи полиморфизма генов с артериальной гипертензией у беременных проводилось с учетом триместра и наличия или отсутствия АГ. Выявлена статистически значимая различная встречаемость полиморфизма генов MTHFR ($p = 0,01$) и ITGA2 807 C>T ($p = 0,01$) в группах беременных с АГ

и без АГ в 3 триместре.

Анализ взаимосвязи полиморфизма генов с отсутствием и с наличием вегетативной дисфункции до беременности согласно данным вопросника (А. М. Вейн, 2000), показал, что наличие мутации генов MTHFR ($p = 0,0327$), ITGA2 ($p = 0,0001$), PAI-1 ($p = 0,0023$) связано с высокой частотой вегетативной дисфункции до беременности (рисунок 5).

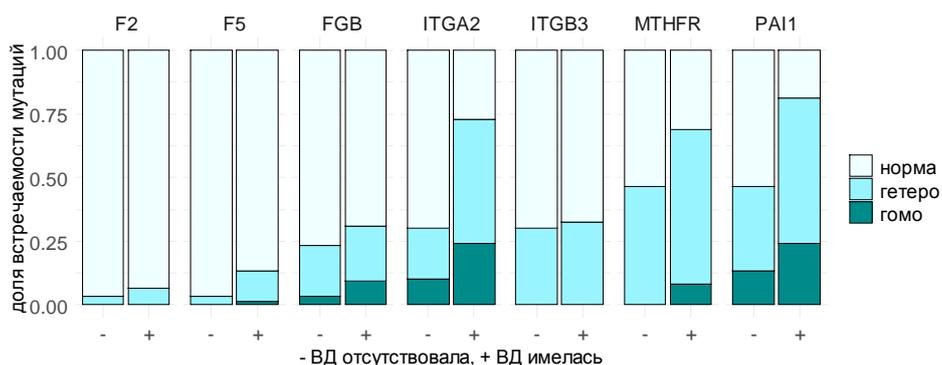


Рисунок 5 – Распределение полиморфизма генов в группах с наличием и отсутствием вегетативной дисфункции до беременности

Кроме этого, проведен анализ распределения полиморфизма генов по всем триместрам у беременных в группах с ОНМК и НВД (рисунок 6). Так, при анализе данных по всем триместрам можно говорить о связи мутации гена FGB с ОНМК ишемического генеза ($p = 0,009$).

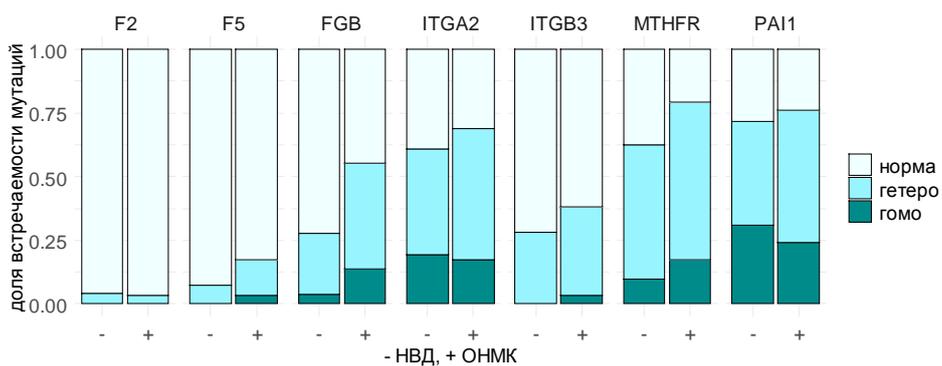


Рисунок 6 – Распределение полиморфизма генов в группах с ОНМК и НВД

Для исследования взаимосвязи между мутациями нескольких исследуемых генов и развитием ОНМК был применен многофакторный анализ с использованием логистической регрессии.

Результаты исследования полиморфизма генов показали, что риск

развития ОНМК связан с мутациями генов FGB, F5 и триместром беременности. Переход от нормы к гетеро мутации, от гетеро к гомо в гене FGB увеличивает риск в 3,15 раза (OR = 3,15; CI = [1,45; 7,49]; p = 0,001), в гене F5 – в 2,63 раза (OR = 2,63; CI = [1,10; 9,02]; p = 0,033). При прочих равных показателях риск ОНМК при переходе из одного триместра беременности в последующий увеличивался в 1,91 раза (OR = 1,91; CI = [1,03; 3,53]; p = 0,039).

Полученная высокая специфичность метода показывает, что при отсутствии полиморфизма гена фибриногена и гена фактора Лейдена пациентка может быть отнесена к группе низкого риска развития ОНМК.

При выявленном полиморфизме гена фибриногена и гена фактора Лейдена беременная имеет риск развития ОНМК, однако его наступление зависит от ряда дополнительных факторов, о чем говорит низкая чувствительность метода. Повышение риска развития ОНМК при нарастании сроков беременности, вероятнее всего, связано с увеличением ИМТ, развитием АГ, усугублением ВД, влиянием сопутствующей патологии и развитием преэклампсии, которые были характерны для третьего триместра.

Таким образом, оценку клинико-лабораторных маркеров развития неврологических нарушений, таких как надсегментарная вегетативная дисфункция и нарушение мозгового кровообращения ишемического генеза, необходимо проводить на разных этапах и в разные триместры. Комплексная оценка анамнестических данных, клинических факторов, данных дополнительных методов исследования, в том числе генетического полиморфизма, и участие смежных специалистов позволяют с большей долей вероятности определить беременную к группе риска развития неврологических расстройств. Необходимо отметить, что влияние факторов риска нарастает с увеличением срока беременности, при этом генетическая предрасположенность может иметь значение в патогенезе развития церебральных нарушений при воздействии дополнительных факторов.

ВЫВОДЫ

1. При увеличении срока беременности признаки вегетативной

дисфункции усугубляются и преобладают в группе беременных с артериальной гипертензией в третьем триместре ($p = 0,00001$).

2. По результатам сравнения беременных с надсегментарной вегетативной дисфункцией без артериальной гипертензии и с ее наличием более выраженными клинико-лабораторными синдромами поражения нервной системы у группы без артериальной гипертензии явились: синдром церебральной венозной недостаточности во втором ($p = 0,01$) и третьем триместрах ($p = 0,02$), расширение артерий глазного дна в трех триместрах ($p \leq 0,058$), высокая активность фактора Виллебранда до 135 % в первом и во втором триместрах ($p < 0,02$), повышенные уровни Д-димера в первом триместре ($p = 0,02$) и фибриногена до 4,9 г/л на всех сроках гестации ($p < 0,02$); более выражены в группе с наличием артериальной гипертензии: большее число сопутствующих заболеваний ($p \leq 0,01$), носительство полиморфизма генов MTHFR C677T ($p = 0,01$) и ITGA2 2807C>T ($p = 0,01$), повышенный индекс массы тела ($p < 0,03$), сахарный диабет в третьем триместре ($p = 0,04$), признаки ангиопатии сетчатки ($p < 0,05$).

3. Носительство полиморфизма генов MTHFR C677T ($p = 0,0327$), ITGA2807C>T ($p = 0,0001$), PAI-1 675 5G>4G ($p = 0,0023$) связано с более высокой частотой встречаемости вегетативной дисфункции до беременности. Носительство полиморфизма генов MTHFR C677T ($p = 0,01$), ITGA2 2807C>T ($p = 0,01$) чаще встречается в группе беременных с артериальной гипертензией.

4. Предикторами развития острого нарушения мозгового кровообращения ишемического генеза у беременных в 3 триместре независимо от наличия или отсутствия артериальной гипертензии являются: цефалгический синдром ($p \leq 0,05$), вегетативная дисфункция до гестации у всех беременных, прием контрацепции ($p < 0,06$), сопутствующая патология более 3 нозологий ($p < 0,05$), гипоплазия сосудов головного мозга ($p \leq 0,05$), признаки ангиопатии сосудов сетчатки ($p < 0,01$), повышенный уровень фибриногена ($p < 0,05$) и высокая активность фактора Виллебранда ($p < 0,01$).

5. Прогностическим фактором риска развития острого нарушения

мозгового кровообращения ишемического генеза во всех триместрах беременности является наличие полиморфного варианта гена FGB ($p = 0,009$).

6. Созданная клинико-математическая прогностическая модель оценки риска развития острого нарушения мозгового кровообращения ишемического генеза у беременных обладает диагностической эффективностью, чувствительностью (100 % при наличии и отсутствии артериальной гипертензии) и специфичностью (100 % и 95 % соответственно).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для выявления вегетативной дисфункции и ее возможного усугубления у беременных рекомендуется использование вопросника А.М. Вейна (2000) в разные триместры беременности.

2. При выявлении у беременных с наличием вегетативной дисфункции цефалгического синдрома, приема контрацепции в анамнезе, сопутствующей патологии более 3 нозологических единиц, гипоплазии сосудов головного мозга, ангиопатии сосудов сетчатки, повышения уровня фибриногена и активности фактора Виллебранда рекомендуется отнести пациентку к группе высокого риска развития ОНМК ишемического генеза и скорректировать тактику ведения беременной для профилактики развития инсульта.

3. При наличии клинических факторов риска развития острого нарушения мозгового кровообращения, выявленных в любом триместре беременности, рекомендуется исследование полиморфизма гена FGB.

4. Для выявления группы риска развития острого нарушения мозгового кровообращения ишемического генеза у беременных может быть применена разработанная клинико-математическая прогностическая модель.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Тайтубаева, Г.К.** Поражение нервной системы у беременных женщин / **Г.К. Тайтубаева** // Авиценна-2017: 8-я Российская (итоговая) научно-практическая конференция с межд. участием студентов и молодых ученых. – Новосибирск. – 2017. – С. 549–550.
2. **Тайтубаева, Г.К.** Вегетативный тонус нервной системы у беременных женщин с инсультом / **Г.К. Тайтубаева** // Журнал «Неврология Сибири». – 2017. – № 2 (2). – С. 119.
3. Инсульт и беременность: основные факторы риска / **Г. К. Тайтубаева** [и др.] // **Исследования и практика в медицине**. – 2017. – Т.4. – №4. – С. 27–34.
4. **Тайтубаева, Г.К.** Неврологические заболевания у беременных женщин / **Г.К. Тайтубаева, Е.В. Петрова, И.А. Грибачева** // Неотложные состояния в неврологии:

современные методы диагностики и лечения: сб. статей и тез. докл. Всерос. науч.-практ. конф., посвящ. 140-летию со дня рожд. М.И. Аствацатурова. – СПб, 2017. – С. 130–131.

5. **Тайтубаева, Г.К.** Психологическое состояние беременных женщин / **Г.К. Тайтубаева** // Авиценна-2018: 9-я Российская научно-практическая конференция с Международным участием студентов и молодых ученых. – Новосибирск, 2018. – С. 228–229.

6. Влияние дисплазии соединительной ткани на состояние когнитивных и нейропсихологических функций у больных молодого возраста с субарахноидальным кровоизлиянием / Е.В. Петрова [и др.; в том числе **Г.К. Тайтубаева**] // **Уральский медицинский журнал**. – 2018. – № 1 (156). – С. 42–47.

7. **Тайтубаева, Г.К.** Аспекты физического и психоэмоционального состояния беременных с вегетативной дисфункцией / **Г.К. Тайтубаева** // Вопросы реабилитологии. – 2018. – № 2 (24). – С. 50–59.

8. Особенности развития и течения нетравматического субарахноидального кровоизлияния в молодом возрасте / Е.В. Петрова [и др.; в том числе **Г.К. Тайтубаева**] // **Сибирский медицинский журнал**. – 2018. – Т. 33, № 1 (2018). – С. 61–65.

9. Роль дисплазии соединительной ткани в возникновении нетравматического субарахноидального кровоизлияния в молодом возрасте / Е.В. Петрова [и др.; в том числе **Г.К. Тайтубаева**] // **Исследование и практика в медицине**. – 2018. – Т.5, № 4. – С. 72–79.

10. **Тайтубаева, Г.К.** Изменения вегетативной нервной системы во время беременности / **Г.К. Тайтубаева, И.А. Грибачева** // **Уральский медицинский журнал**. – 2019. – № 5 (173). С. 67–72.

11. **Тайтубаева, Г.К.** Факторы риска развития острого нарушения мозгового кровообращения у беременных / **Г.К. Тайтубаева, И.А. Грибачева** // **Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии**. – 2019. – № 7(114). – С. 44–50.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертензия
АД	– артериальное давление
АНС	– автономная нервная система
ВД	– вегетативная дисфункция
ВДБАГ	– вегетативная дисфункция без артериальной гипертензии
ВДсАГ	– вегетативная дисфункция с артериальной гипертензией
ИИ	– ишемический инсульт
ИМТ	– индекс массы тела
НВД	– надсегментарная вегетативная дисфункция
НМКИГ	– нарушение мозгового кровообращения ишемического генеза
НМКБАГ	– нарушение мозгового кровообращения без артериальной гипертензии
НМКсАГ	– нарушение мозгового кровообращения с артериальной гипертензией
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения
ПНМК	– преходящее нарушение мозгового кровообращения
FGB	– ген фибриногена
FII	– ген протромбина
FV	– ген V фактора
ITGA2	– ген гликопротеина A2
ITGB3	– ген гликопротеина B3
MTHFR	– ген метилентетрагидрофолатредуктаза
NIHSS	– National Institutes of Health Stroke Scale
OR	– отношение шансов
PAI-1	– ген активатора плазминогена