

Тайтубаева Г.К., Грибачева И.А., Новикова И.Н., Попова Т.Ф.,  
Петрова Е.В., Звонкова А.В.

DOI 10.25694/URMJ.2020.10.18

## Оценка клинико-anamнестических и лабораторных показателей у беременных с вегетативной дисфункцией в каждом триместре беременности

ФГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», г. Новосибирск

Taitubaeva G.K., Gribacheva I.A., Novikova I.N., Popova T.F., Petrova E.V., Zvonkova A.V.

### The assessment of clinical and economical? And laboratory indicators in pregnant women with autonomic dysfunction in each trimester of pregnancy

#### Резюме

Цель исследования. Изучить и оценить прогностическую значимость клинико-лабораторных маркеров поражения нервной системы на разных сроках беременности. Материалы и методы. Были обследованы 206 беременных с надсегментарной вегетативной дисфункцией. Проведена оценка субъективных факторов и выделение их в клинические синдромы у беременных, оценка анамнестических данных, клинический метод с оценкой вегетативной дисфункции, нейроофтальмологический статус, дополнительные методы исследования, в которые входят лабораторные и инструментальные методы. Результаты и заключение. Синдром церебральной венозной недостаточности является одним из наиболее частых проявлений у беременных и является статистически значимым с преобладанием в группе беременных с вегетативной дисфункцией без артериальной гипертензии во втором и третьем триместрах. Во всех группах беременных преобладает симпатическое влияние ВНС. Парасимпатическое влияние в группе беременных с вегетативной дисфункцией без артериальной гипертензии с увеличением срока гестации снижается. При сравнительном анализе в группе беременных с вегетативной дисфункцией с артериальной гипертензией отмечается статистически значимое преобладание показателей полиморфизма генов MTHFR C677T и ITGA2 807 C > T

**Ключевые слова:** беременные, вегетативная дисфункция, полиморфизм генов

**Для цитирования:** Тайтубаева Г.К., Грибачева И.А., Новикова И.Н., Попова Т.Ф., Петрова Е.В., Звонкова А.В., Оценка клинико-anamнестических и лабораторных показателей у беременных с вегетативной дисфункцией в каждом триместре беременности, Уральский медицинский журнал №10 (193) 2020, с. 90 - 95, DOI 10.25694/URMJ.2020.10.18

#### Summary

Aim. To study and to assess the prognostic importance of clinical and laboratory damage markers of neural system in different periods of pregnancy. Materials and methods. 206 pregnant women were diagnosed with suprasedgmental autonomic dysfunction. The assessment was conducted on subjective factors and their allocation to clinical syndromes in pregnant women, assessment of anamnestic data, a clinical method with an assessment of autonomic dysfunction, neuro-ophthalmological status, additional research methods, which include laboratory and instrumental methods. Results and conclusion. Cerebral venous insufficiency syndrome is one of the most frequent manifestations in pregnant women and is statistically significant with a predominance in the group of pregnant women with autonomic dysfunction without arterial hypertension in the second and third trimesters. In all groups of pregnant women, the sympathetic influence of ANS prevails. The parasympathetic effect in the group of pregnant women with autonomic dysfunction without arterial hypertension decreases with increasing gestational age. A comparative analysis in the group of pregnant women with autonomic dysfunction and arterial hypertension showed a statistically significant predominance of polymorphism of the MTHFR C677T and ITGA2 807 C > t genes

**Key words:** pregnant women, autonomous dysfunction, genes polymorphism

**For citation:** Taitubaeva G.K., Gribacheva I.A., Novikova I.N., Popova T.F., Petrova E.V., Zvonkova A.V., Assessment of clinical-anamnestic and laboratory parameters in pregnant women with autonomic dysfunction in each trimester of pregnancy, Ural Medical Journal, No. 10 (193) 2020, p. 90 - 95, DOI 10.25694/URMJ.2020.10.18

## Введение

С наступлением беременности в организме женщины происходит перестройка практически всех органов и систем, в том числе периферической и центральной гемодинамики. 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 [1].

Таким образом, под особым контролем вегетативных центров находится регуляция адаптационных механизмов [2].

В то же время само направление первичного ответа автономной нервной системы на возникновение отклонения гомеостаза должно зависеть от базового состояния параметров, которое, в свою очередь, определяется наличием сопутствующей патологии или заболеваний.

Ряд авторов [3] утверждают, что именно вегетативно-сосудистая дисфункция как первичное заболевание автономной нервной системы является пусковым фактором в развитии кардиоваскулярных нарушений и возникновении начальных проявлений ХИГМ.

Изучение группы беременных женщин на сегодняшний день относится к разряду междисциплинарной проблемы и представляет особый как научный, так и практический интерес для неврологов и акушеров-гинекологов, так как этиологические факторы развития цереброваскулярных заболеваний у женщин репродуктивного возраста, в особенности во время беременности, находятся на этапе изучения и уточнения.

Таким образом, комплексная оценка клинических и функциональных гемодинамических характеристик, состояния системы гемостаза, генетических и приобретенных факторов риска при инсультах у беременных представляется весьма перспективной в прогнозировании осложнений и неблагоприятных исходов беременности, а также разработке мероприятий по их профилактике.

Цель исследования. Изучить и оценить прогностическую значимость клинико-лабораторных маркеров поражения нервной системы на разных сроках беременности.

## Материалы и методы

Были обследованы беременные с надсегментарной вегетативной дисфункцией (НВД). Общее количество беременных с НВД составило 206 человек. Беременные были разделены на две подгруппы: ВДсАГ (вегетативная дисфункция с артериальной гипертензией) и ВДбАГ (вегетативная дисфункция без артериальной гипертензии). Проведена оценка субъективных факторов и выделение их в клинические синдромы у беременных, оценка анамнестических данных, клинический метод с оценкой

вегетативной дисфункции в обследуемых группах по вопроснику (А. М. Вейн, 2000), нейроофтальмологический статус, дополнительные методы исследования, в которые входят лабораторные и инструментальные методы в каждом триместре беременности.

Статистическая обработка данных производилась с помощью программного обеспечения R [4] и Excel (Microsoft Office 2010).

## Результаты и обсуждение

Возраст по группам составил: ВДсАГ – 31,2/31,8 [27,0; 34,8], ВДбАГ – 30,4/30,1 [26,6; 33,8], ( $p > 0,05$ )

При сборе жалоб обращено внимание на их многообразие и полиморфность, в связи с чем были выделены следующие основные синдромы (таблица 1): цефалгический синдром (головные боли различного характера, ощущение «тяжести» в голове); астенический синдром (слабость, повышенная утомляемость, сонливость); синдром церебральной венозной недостаточности (симптом «тугого воротника», ощущения «песка» в глазах, метеочувствительность, венозная сеть на лице); синдром вестибулярной дисфункции (головокружение несистемного характера, потемнения в глазах, укачивание в транспорте); невротический синдром (раздражительность, нарушение сна, беспокойство, тревога); дорсалгии: (неспецифические боли в позвоночнике различной локализации, парестезии в конечностях); синдром висцеральных дисфункций (кардиалгии, дисфункция желудочно-кишечного тракта). Среди всех синдромов цефалгический синдром преобладает во всех трех триместрах с тенденцией к увеличению к третьему триместру от 25,6% до 39,3 %.

При этом обращала на себя внимание большая встречаемость данного синдрома у беременных с АГ до 35,5%. Однако статистически значимых различий в группах не выявлено.

Головная боль является частой жалобой среди населения в целом, с которой сталкиваются врачи-неврологи и врачи общей практики. По данным литературы, среди пациентов, жалующихся на головную боль, преобладают женщины (71 %), и наибольший пик отмечается в возрасте с 18 до 49 лет (71 %) [5].

Во время беременности на течение головной боли может влиять большое количество факторов: высокий уровень эстрогенов, их влияние на функцию тромбоцитов, депрессия, нарушение сна и другие [6].

Однако важно учитывать и вторичные причины в дифференциальном диагнозе головной боли у беременных, что может потребовать срочной диагностики, прежде всего преэклампсию, которая может сопровождаться головной болью. Кроме того, головная боль является одним из клинических признаков венозного инсульта, частота встречаемости которого по литературным данным достигает 90 % [7].

При наличии церебральной венозной недостаточности данный симптом может усиливаться при ношении тугого воротника, приеме алкогольных напитков, при перепадах температуры окружающей среды, изменениях метеоусловий, натуживании и кашле. Иногда пациентов беспокоят часто возникающие носовые кровотечения, возникающие на высоте головных болей. Больные отмечают облегчение головной боли после легкой физической нагрузки, приема крепкого кофе, чая, после отдыха лежа на высокой подушке [8].

Синдром церебральной венозной недостаточности является вторым наиболее частым проявлением у беременных, отмечается от 13,3% до 37 % пациентов и является статистически значимым с преобладанием в группе ВДбАГ во втором ( $p = 0,01$ ) и третьем триместрах ( $p = 0,02$ ).

При сборе анамнеза обращали внимание на такие факторы как вес женщины (проводили расчет индекса массы тела (ИМТ) по формуле:  $ИМТ = \text{вес (кг)} : (\text{рост (м)}^2)$ ; прием контрацептивных средств; курение; наличие отягощенной наследственности по сердечно-сосудистым заболеваниям

При сравнительном анализе ВДсАГ и ВДбАГ в трех триместрах обращает на себя внимание более высокий ИМТ в группах ВДсАГ ( $p \leq 0,03$ ), наличие отягощенной наследственности по сердечно-сосудистым заболеваниям преобладало лишь в 1 триместре ( $p = 0,01$ ). По остальным позициям статистически значимых различий не выявлено.

По данным исследований, ожирение, выраженное в виде ИМТ, является независимым предиктором АГ [9]. Взаимосвязь ИМТ с распространенностью АГ отмечалась как в российской [10], так и зарубежных популяциях [11].

Оценку акушерско-гинекологического анамнеза у беременных проводили по следующим критериям: проведение экстракорпорального оплодотворения, наличие абортов, выкидышей, замершей беременности, токсико-

коза, угрозы прерывания беременности и истмико-цервикальной недостаточности. При изучении особенностей акушерско-гинекологического анамнеза между группами ВДсАГ и ВДбАГ статистически значимых различий не выявлено.

При проведении анализа соматического статуса у беременных, установлен ряд хронических заболеваний для обеих подгрупп.

При анализе сопутствующей патологии в группах беременных с надсегментарной вегетативной дисфункцией с наличием и отсутствием АГ обращает на себя внимание очень высокая распространенность миопии от 12% до 31 % пациентов, заболеваний кроветворной системы (от 14% до 32 %), желудочно-кишечного тракта (от 25% до 39 %), заболеваний мочевыделительной системы (от 6% до 25 %) и гинекологических заболеваний (от 2% до 13 %), однако статистически значимых различий между группами не получено ( $p > 0,05$ ).

В первом триместре в группе ВДбАГ выявлено преобладание патологии венозной системы ( $p = 0,01$ ), куда включены варикозное расширение вен, геморрой. По данным литературы, данные состояния являются одними из часто встречаемыми патологиями венозной системы у беременных [12].

По другим данным, распространенность варикозного расширения вен во время беременности составляет 60%–73 % при многоплодной беременности и 40–60 % у первородящих женщин [13].

В третьем триместре в группе ВДсАГ статистически значимым различием с ВДбАГ явился сахарный диабет ( $p = 0,04$ ).

При анализе среднего количества сопутствующей патологии на 1 беременную выявлено, что в группе ВДсАГ их количество было более 2 нозологических единиц ( $p \leq 0,01$ ).

Оценка наличия вегетативной дисфункции проводилась с помощью вопросника А. М. Вейна [23].

Таблица 1. Жалобы беременных, объединенные в клинические синдромы

Жалобы	1 триместр			2 триместр			3 триместр		
	ВДсАГ n = 16 n (1)	ВДбАГ n = 27 n (2)	p (1-2)	ВДсАГ n = 36 n (3)	ВДбАГ n = 43 n (4)	p (3-4)	ВДсАГ n = 38 n (5)	ВДбАГ n = 46 n (6)	p(5-6)
Цефалгический синдром	4	7	1,00	12	10	0,45	16	17	0,66
Синдром вестибулярной дисфункции	2	4	1,00	7	8	1,00	4	8	0,53
Синдром церебральной венозной недостаточности	2	8	0,28	4	16	0,01*	6	19	0,02*
Астенический синдром	2	4	1,00	4	5	1,00	10	7	0,28
Синдром висцеральных дисфункций	1	2	1,00	2	6	0,28	10	17	0,42
Дермалгия	2	4	1,00	5	3	0,46	4	8	0,53
Неврогический синдром	2	3	1,00	3	4	1,00	8	7	0,57

Примечание. \* – статистически значимое различие ( $p < 0,05$ ).

Таблица 2. Вегетативный тонус у беременных в трех триместрах

Тип влияния	1 триместр			2 триместр			3 триместр		
	ВДсАГ n = 16 (1)	ВДбАГ n = 27 (2)	p (1-2)	ВДсАГ n = 36 (3)	ВДбАГ n = 43 (4)	p (3-4)	ВДсАГ n = 38 (5)	ВДбАГ n = 46 (6)	p (5-6)
Симпатический n (%)	13 (81)	16 (59)	0,42	31 (86)	31 (72)	0,29	33 (87)	36 (78)	0,61
Парасимпатический n (%)	2 (12)	8 (30)		3 (8)	9 (21)		4 (10)	9 (20)	
Эйтовический n (%)	1 (6)	3 (11)		2 (6)	3 (7)		1 (3)	1 (2)	

До беременности 54,9 % женщин имели признаки вегетативной дисфункции, во время беременности этот показатель увеличился до 96,6 %. По результатам анализа данных вопросника у женщин среднее количество баллов до беременности не превышало 15 и составило от 13,0 до 14,8 баллов. Но при наступлении беременности отмечается увеличение во всех группах с 21,9 до 35 баллов. Согласно интерпретации вопросника для выявления признаков вегетативных изменений (А.М Вейн, 2000) 15 и более баллов предполагают наличие вегетативной дисфункции.

Наибольшее количество баллов отмечено у беременных третьего триместра с преобладанием в группе ВДсАГ ( $p < 0,00001$ ).

Это объясняется изменением многих функций организма с наступлением беременности и повышением нагрузки на организм в связи перестройкой разных регуляторных систем.

Во всех группах беременных преобладает симпатическое влияние АНС (таблица 2), при этом отмечается тенденция с увеличением срока гестации в группе ВДсАГ с 81% до 86 %, в группе ВДбАГ – с 59% до 78 %. Парасимпатическое влияние в группе ВДбАГ с увеличением срока гестации несколько снижается с 30% до 20 %.

По данным литературы, имеются противоречивые результаты по преобладанию типа АНС во время беременности. Так, одни авторы утверждают, что во время беременности повышается симпатический тонус [14], другие отмечают активацию гуморальных механизмов регуляции, преимущественно в поздние сроки гестации [15], третьи считают, что тонус зависит от гестационного возраста [26]. При формировании кардиоваскулярных расстройств патологию АНС связывают с повышенным тонусом симпатoadренальной системы [16].

Можно предположить, что гиперволемиа при беременности, вызванная дополнительным плацентарным кровообращением, и активация симпатической и парасимпатической системы представляет собой первичный триггер гемодинамических и вегетативных изменений у беременных.

Одним из объективных методов оценки сосудистой системы является состояние сосудов глазного дна. Осмотр сосудов глазного дна проводился врачом-офтальмологом. Изменения сосудов глазного дна по типу ангиопатии сосудов сетчатки наблюдались в обеих группах. При анализе состояния артерий и вен имеются значимые различия между группами по частоте и выраженности изменений сосудов глазного дна. Так, во всех трех триме-

страх в группе ВДсАГ преобладают суженные артерии ( $p \leq 0,001$ ), в первом и во втором триместрах – расширение вен глазного дна ( $p \leq 0,057$ ). В группе ВДбАГ отмечается преобладание расширения артерий глазного дна ( $p \leq 0,058$ ) в трех триместрах.

Для выявления лабораторных маркеров у беременных были приняты во внимание и выделены следующие показатели крови: гемоглобин, тромбоциты, ПТИ, фибриноген, Д-димер, активность фактора Виллебранда и гомоцистеин.

Отмечается статистически значимое различие в 1 триместре в отношении уровня гемоглобина ( $p = 0,01$ ) и Д-димера ( $p = 0,02$ ) в группе ВДсАГ по сравнению с подгруппой ВДбАГ. Проведенные ранее исследования свидетельствуют о том, что низкий уровень гемоглобина неблагоприятно влияет на цереброваскулярную систему [17].

Значимые различия в трех триместрах отмечаются в таких показателях системы гемостаза как фибриноген ( $p \leq 0,02$ ); в первом и во втором триместрах более высокой активности фактора Виллебранда в группе ВДбАГ ( $p \leq 0,02$ ). На основании этого можно сделать предположение о наличии признаков венозной дисфункции в данной группе в отличие от группы ВДсАГ.

Для оценки вклада полиморфных вариантов генов в развитие заболеваний в ходе проведенного исследования было изучено распределение генотипов и аллелей полиморфизмов гена MTHFR C677T, фактора V Leiden, гена протромбина 20210 G>A, гена фибриногена 455 G > A, гена SERPINE1 PAI-1 675 5G > 4G, гена ITGA2 807 C > T, гена ITGB3 1565 T > C.

Из всех исследуемых генов наиболее часто встречающимся был полиморфизм гена MTHFR. В нашем исследовании частота гетерозиготных форм в группе ВДсАГ встречалась от 50 до 71 % случаев и от 46 до 55 % – в группе ВДбАГ ( $p = 0,01$ ).

Частота гомозиготных форм в гене MTHFR в исследуемой группе составила от 4 до 15 % наблюдений в обеих группах.

По данным исследования Колоскова с соавт.(2015), носительство мутации в гене MTHFR C677T гетерозиготной формы выявлено у 42,5 % здоровых доноров, а гомозиготной формы – у 3,1 % [17].

Вследствие снижения функции фермента MTHFR возникает мутация в гене MTHFR, что приводит к гипергомоцистеинемии. По данным Rosenberg (2002) [18] и Parle-McDermott (2006) [19], носительство данных мутаций способствует снижению функции фермента на 35%–60 % от нормального значения.

Таблица 3. Полиморфизм генов у беременных

Гены	Генотипы	1 триместр			2 триместр			3 триместр		
		ВДсАГ n = 16 n (%) (1)	ВД6АГ n = 27 n (%) (2)	p (1-2)	ВДсАГ n = 36 n (%) (3)	ВД6АГ n = 43 n (%) (4)	p (3-4)	ВДсАГ n = 38 n (%) (5)	ВД6АГ n = 46 n (%) (6)	p (5-6)
ген MTHFR C677T	норма	4 (25)	8 (30)	1,00	14 (39)	17 (40)	0,95	9 (24)	25 (54)	0,01*
	гетеро	10 (63)	15 (55)		18 (50)	20 (46)		27 (71)	19 (41)	
	Гомо	2 (12)	4 (15)		4 (11)	5 (14)		2 (5)	2 (4)	
Ген фактора V (Leiden)	норма	15 (94)	25 (93)	1,00	34 (94)	40(93)	1,00	33 (87)	44 (96)	0,24
	гетеро	1 (6)	2 (7)		2 (6)	3 (7)		5 (13)	2 (4)	
	Гомо	0	0		0	0		0	0	
Ген фактора FII (прогормонина 20210G>A)	норма	15 (94)	26 (96)	1,00	35 (97)	42 (98)	1,00	36 (92)	44 (96)	0,65
	гетеро	1 (6)	1 (4)		1 (3)	1 (2)		2 (8)	2 (4)	
	Гомо	0	0		0	0		0	0	
ген фибриногена 455G>A	норма	10 (62)	19 (70)	0,69	26 (72)	30 (70)	0,65	28 (74)	36 (78)	0,85
	гетеро	6 (38)	7 (26)		10 (28)	11 (26)		8 (21)	7 (15)	
	Гомо	0	1 (4)		0	2 (5)		2 (5)	3 (7)	
Ген SERPINE1 (PAI-1) 675 5G>4G	норма	2 (13)	5 (18)	0,64	12 (33)	15 (35)	1,00	6 (16)	18 (39)	0,06
	гетеро	5 (31)	11 (41)		12 (33)	14 (33)		22 (58)	20 (43)	
	Гомо	9 (56)	11 (41)		12 (33)	14 (33)		10 (26)	8 (17)	
ген TTAGA2807C>T	норма	4 (25)	9 (33)	0,85	16 (45)	17 (40)	0,46	10 (26)	25 (54)	0,02*
	гетеро	8 (50)	12 (45)		12 (33)	20 (47)		17 (45)	16 (35)	
	Гомо	4 (25)	6 (22)		8 (22)	14 (6)		29 (11)	5 (11)	
ген TTGB1 1565T>C	норма	12 (75)	19 (70)	1,00	28 (78)	29 (67)	0,33	28 (74)	32 (70)	0,81
	гетеро	4 (25)	8 (30)		8 (22)	14 (33)		10 (26)	14 (30)	
	Гомо	0	0		0	0		0	0	

Примечание: \*статистически значимое различие ( $p < 0,05$ ); гетеро – гетерозиготные мутации гена; гомо – гомозиготные мутации гена.

Согласно нашим данным, уровень гомоцистеина составил от 5,1 до 6,1 мкмоль/л, что соответствует норме и может быть связано с приемом фолиевой кислоты женщинами во время беременности.

При сравнительном анализе в группе ВДсАГ отмечается статистически значимое преобладание показателей полиморфизма генов MTHFR C677T ( $p = 0,01$ ) и ITGA2 807 C > T ( $p = 0,02$ ).

## Заключение

Таким образом, при проведении анализа клинико-anamnestических и лабораторных показателей в группах беременных с НВД установлены закономерности развития и особенности клинического течения неврологических синдромов в каждом триместре у беременных с наличием и отсутствием АГ, выявлены и оценены характерные кли-

нико-лабораторные особенности, которые должны быть учтены при ведении беременности и родов. ■

**Тайтубаева Г.К.** – аспирант кафедры неврологии;  
**Грибачева И.А.** – профессор, доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии; **Новикова И.Н.** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии;  
**Попова Т.Ф.** – профессор, доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии; **Петрова Е.В.** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры неврологии;  
**Звонкова А.В.** – аспирант кафедры терапии. ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Красный проспект 52. Автор, ответственный за переписку: Новикова Инна Николаевна – e-mail: inna\_novikova@ngs.ru Тел. 8-913-717-93-00, г. Новосибирск, ул. Красный проспект 159-79

## Литература:

1. Egliston, K.-A. Stress in pregnancy and infant HPA axis function: conceptual and methodological issues relating to the use of salivary cortisol as an outcome measure / K.-A. Egliston, C. McMahon, M.-P. Austin // *Psychoneuroendocrinology*. – 2007. – № 1 (32). – P. 1–13.
2. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности 2018. Национальные рекомендации / П. И. Стрюк [и др.]. // *Российский кардиологический журнал*. – 2018. – № 7 (23). – С. 156–198.
3. Doux, J. The link between carotid artery disease and ischemic stroke may be partially attributable to autonomic dysfunction and failure of cerebrovascular autoregulation triggered by Darwinian maladaptation of the carotid baroreceptors and chemoreceptors / J. Doux, A. Yun // *Medical Hypotheses*. – 2006. – № 1 (66). – P. 176–181.
4. <https://www.R-project.org> U. R Core Team R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing // 2019.
5. Headache in United States emergency departments: demographics, work-up and frequency of pathological diagnoses / J. N. Goldstein [et al.] // *Cephalalgia*. – 2006. – (26). – P. 684–690.
6. Evans, R. Migraine With Aura During Pregnancy / R. Evans, E. Loder // *Headache*. – 2003. – № 1 (43). – P. 80–84.
7. Табеева, Г. Р. Головная боль: руководство для врачей / Г. Р. Табеева. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 288 с.
8. Чуканова, Е. И. Церебральные венозные нарушения: диагностика, клинические особенности / Е. И. Чуканова, А. С. Чуканова, Н. Д. Даниялова // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2014. – № 1. – С. 89–94.
9. Grear, K. E. Stroke and pregnancy: Clinical presentation, evaluation, treatment, and epidemiology / K. E. Grear, C. D. Bushnell // *Clin Obstet Gynecol*. – 2013. – № 2 (56). – P. 350–359.
10. Частота встречаемости полиморфизмов гена фактора V (A506G), гена протромбина (G20210A) и гена MTHFR (C677 T и A1298 C) у здоровых доноров крови Санкт-Петербурга / А. В. Колосков [и др.] // *MEDLINE.RU: сетевой журнал*. – 2015. – № 16. – С. 682–689.
11. The prevalence, predictors and associations of hypertension in Sri Lanka: a cross-sectional population based national survey / P. Katulanda [et al.] // *Clin Exp Hypertens*. – 2014. – № 7 (36). – P. 484–491.
12. Junior B. [et al.]. Pregnancy and lower limb varicose veins: prevalence and risk factors // *Jornal Vascular Brasileiro*. 2010. № 2 (9). P. 29–35.
13. Changes in the diameter and valve closure time of leg veins in primigravida women during pregnancy / A. M. Asbeutah [et al.] // *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat Disord*. – 2015. – № 3. – P. 147–153.
14. Костенкова, Л. Ю. Состояние нервной системы у женщин в трех триместрах беременности. Комплексное неврологическое исследование : дис. ... канд. мед. наук: 14.00.13 / Костенкова Л. Ю. – Оренбург, 2005. – 139 с.
15. Хохлов, В. П. Адаптационные и дизадаптационные процессы в кардиореспираторной системе при физиологической и осложненной беременности: автореф. ... д-ра мед наук: 14.00.16 / Хохлов В. П. – Иркутск, 2007. – 38 с.
16. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности 2018. Национальные рекомендации / П. И. Стрюк [и др.]. // *Российский кардиологический журнал*. – 2018. – № 7 (23). – С. 156–198.
17. Anemia is associated with metabolic distress and brain tissue hypoxia after subarachnoid hemorrhage / P. Kurtz [et al.] // *Neurocrit Care*. – 2010. – № 13. – P. 10–16.
18. The frequent 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism is associated with a common haplotype in whites, Japanese, and Africans / N. Rosenberg [et al.] // *The American Journal of Human Genetics*. – 2002. – № 3 (70). – P. 758–762.
19. The MTHFR 1298CC and 677TT genotypes have opposite associations with red cell folate levels / A. Parle-McDermott [et al.] // *Molecular genetics and metabolism*. – 2006. – № 3 (88). – P. 290–294.