

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*



Баяндурян Эммануелла Ашотовна

**Прегравидарная подготовка и профилактика осложнений беременности у  
пациенток, перенесших острые нарушения мозгового кровообращения**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

Андреева Маргарита Дарчоевна

Краснодар - 2025

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ИНСУЛЬТА У БЕРЕМЕННЫХ.....	15
1.1. Общие факторы риска развития инсульта.....	18
1.2. Ишемический инсульт во время беременности и после родов.....	19
1.3. Церебральный венозный тромбоз во время беременности и после родов.....	22
1.4. Геморрагический инсульт во время беременности и после родов.....	24
1.5. Влияние факторов риска на развитие эпизодов острого нарушения мозгового кровообращения.....	28
1.6. Осложнения, связанные с беременностью и родами.....	30
1.7. Скрытые факторы риска инсульта.....	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДЫ, ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ.....	37
2.1. Описание исследования.....	37
2.2. Дизайн исследования.....	38
2.3. Критерии включения и исключения пациенток в исследование.....	40
2.4. Методы исследования.....	42
2.4.1. Методы исследования системы гемостаза.....	43
2.5. Методы статистического анализа.....	45
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	47
3.1. Ретроспективный анализ течения беременности и послеродового периода у пациенток с острым нарушением мозгового кровообращения... ..	47
3.1.1. Ведущие факторы риска развития острого нарушения мозгового кровообращения.....	47
3.1.2. Соматические факторы риска острого нарушения мозгового кровообращения.....	60
3.1.3. Наследственная предрасположенность развития острого нарушения мозгового кровообращения .....	64

3.1.4. Анализ гинекологической патологии в группах исследования.....	67
3.1.5. Течение беременности, родов, перипартального периода.....	68
3.1.6. Контрацептивный анамнез.....	72
3.1.7. Прогностическая модель.....	73
3.2. Прегравидарная программа ведения пациенток.....	81
3.2.1. Общая характеристика обследованных пациенток.....	81
3.2.2. Состояние системы гемостаза у обследованных пациенток.....	89
3.2.3. Частота генетических полиморфизмов, циркуляции антифосфолипидных антител, гипергомоцистеинемии и дефицита ADAMTS-13 у обследованных пациенток.....	96
3.2.4. Перинатальные исходы в группах исследования.....	112
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	115
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	141
ВЫВОДЫ.....	144
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	146
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	149
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	150

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Венозные тромбоэмболические осложнения, включая нарушения мозгового кровообращения, продолжают занимать одно из ведущих мест в структуре материнской заболеваемости и смертности в период гестации и перипартального этапа как в странах с высоким уровнем развития системы здравоохранения, так и в развивающихся регионах. Согласно статистическим данным, частота инсультов, ассоциированных с беременностью и родами, варьирует в пределах 11-34 случаев на 100 000 родов, тогда как у небеременных женщин репродуктивного возраста данный показатель составляет в среднем 10,7 случаев на 100 000 женщин в год [1]. Однако в последнее десятилетие отмечается тенденция к повышению частоты случаев диагностики инсультов у беременных и родильниц. Возможными факторами увеличения числа инсультов в последние годы могут выступать такие состояния, как ожирение, диабет, хроническая артериальная гипертензия, врожденные заболевания сердца, несбалансированное питание (дефицит магния, фолатов, витаминов группы В, «фаст-фуд» и прочие), применение гормональных контрацептивов без учета пользы и риска, увеличение числа женщин, первая беременность наступившая в позднем репродуктивном возрасте, применение методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), увеличение количества многоплодных беременностей, курение, злоупотребление алкоголем и наркотическими средствами, ятрогенные причины (например, прием сибутрамина и др.). Имеются отдельные исследования по частоте венозных тромбозов (75%) и артериальных (25%) у молодых женщин вне беременности [2]. При этом исследований, посвященных выделению факторов риска у беременных нам не встретилось.

Беременность сегодня рассматривают как своеобразный скрининговый тест на тромботическую патологию и ранний инсульт. По данным Pathan et al. (2003) относительный риск ишемического поражения головного мозга составлял 0,7

(95% ДИ, от 0,3 до 1,6) и увеличивался до 8,7 в послеродовой период (после живорождения или мертворождения) (95% ДИ, 4,6-16,7); для геморрагического события относительный риск во время беременности составил 2,5 (95% ДИ от 1,0 до 6,4) и 28,3 для послеродового периода (95% ДИ от 13,0 до 61,4); скорректированный относительный риск составил 2,4 (95% ДИ от 1,6 до 3,6) [3, 4], от 12% до 35% случаев острого нарушения мозгового кровообращения, у лиц женского пола в возрасте от 15 до 45 лет происходили во время беременности или в послеродовом периоде. Результаты исследования James A.H. и соавт. указывают на значительное увеличение риска развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в период беременности, достигающее 13-кратного повышения по сравнению с небеременными женщинами репродуктивного возраста, при этом частота летальных исходов при данной патологии колеблется в пределах 8-26% [5, 6].

Согласно обобщённым данным клинических и эпидемиологических исследований, до 90 % случаев острого нарушения мозгового кровообращения, ассоциированного с беременностью, приходится на третий триместр гестации и послеродовой период. При этом послеродовой этап характеризуется длительно сохраняющимся повышенным риском развития цереброваскулярных событий, что обусловлено пролонгированным воздействием гестационно-индуцированных изменений системной гемодинамики, коагуляционного потенциала крови и сосудистой регуляции [7, 8, 9].

### **Степень разработанности темы исследования**

Нарушения мозгового кровообращения у беременных и в послеродовом периоде представлены в основном тромбозом/ишемией (включая артериальные и венозные инфаркты) и геморрагией (включая интрацеребральные и субарахноидальные).

Если роль антифосфолипидного синдрома (АФС) в патогенезе инсультов хорошо известна, то до сегодняшнего дня нет больших статистически

достоверных исследований о частоте выявления АФС у беременных и родильниц с нарушениями мозгового кровообращения. Тоже касается и роли гипергомоцистеинемии, практически нет данных о частоте дефицита ADAMTS-13 у беременных и родильниц с инсультами.

Открытым продолжает оставаться вопрос выбора тактики прегравидарной подготовки и ведения беременности у женщин, уже имевших острые нарушения мозгового кровотока (ОНМК) в анамнезе, в том числе в предыдущую беременность. Протокол ведения для таких пациенток не разработан. С позиции понимания, что ишемический вариант нарушения кровообращения головного мозга с развитием инсульта – это результат тромботической закупорки артерии, профилактика повторного развития нарушения церебрального кровотока должна включать применение противотромботических препаратов. По мнению ряда исследователей, таким пациенткам, при планировании беременности, в течение гестационного периода и после родов следует назначать антиагреганты (аспирин) в небольших дозах [10, 11]. Другие авторы предлагают использовать не только аспирин, но и препараты гепарина в профилактических дозах комбинированно [12]. В то же время, даже применение этих препаратов не во всех случаях предупреждает развитие рецидивирующих ОНМК.

Исходя из вышеизложенного, актуальным является изучение предикторов развития ОНМК, патогенетических механизмов, способствующих его развитию у беременных и родильниц, а также улучшение профилактических методов, направленных на снижение риска рецидивирующих эпизодов церебральных сосудистых осложнений.

### **Цель и задачи исследования**

Совершенствование прегравидарной подготовки и профилактика осложнений беременности у пациенток репродуктивного возраста, перенесших нарушения мозгового кровообращения путем создания персонализированной программы ведения женщин.

Задачи исследования:

1. Определить факторы риска развития ОНМК во время беременности и в послеродовом периоде.
2. Изучить частоту и спектр иммунных нарушений системы гемостаза, включая циркуляцию антифосфолипидных антител, волчаночного антикоагулянта, антител к кофакторам фосфолипидов и наличие гипергомоцистеинемии, у беременных и родильниц с эпизодами нарушений мозгового кровообращения в анамнезе.
3. Проанализировать распространённость врождённых и приобретённых форм дефицита металлопротеиназы ADAMTS-13 и определить их сочетание с антифосфолипидными антителами и гипергомоцистеинемией у пациенток, перенёсших нарушения мозгового кровообращения до или во время беременности.
4. Исследовать характер и степень изменений показателей системы гемостаза в ранние сроки беременности у женщин с перенесённым острым нарушением мозгового кровообращения в зависимости от выбранной тактики прегравидарной подготовки и ведения гестации.
5. Провести комплексную оценку течения беременности и родов у пациенток с ОНМК в анамнезе, установить совокупность клинических, анамнестических и лабораторных предикторов неблагоприятных цереброваскулярных исходов и на этой основе сформировать модель стратификации риска развития ОНМК.
6. Сформировать и клинически апробировать персонифицированный алгоритм прегравидарной подготовки и ведения беременности у пациенток с нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе, а также оценить его влияние на частоту цереброваскулярных и акушерских осложнений.

## Научная новизна

1. В рамках проведённого клинико-лабораторного исследования впервые показана значимая роль нарушений активности металлопротеиназы ADAMTS-13, как врождённого, так и приобретённого характера, в патогенезе нарушений мозгового кровообращения у женщин в период беременности и в раннем послеродовом этапе.

2. Выявлено, что сочетание дефицита ADAMTS-13 с антифосфолипидными антителами и гипергомоцистеинемией ассоциируется с более высокой частотой цереброваскулярных осложнений у беременных и родильниц, что свидетельствует о кумулятивном характере тромботического риска при комбинированных формах тромбофилии.

3. Доказана связь между повышенной концентрацией гомоцистеина в сыворотке крови и вероятностью развития нарушений мозгового кровообращения в гестационном и послеродовом периодах, что позволяет рассматривать гипергомоцистеинемию как самостоятельный и клинически значимый фактор цереброваскулярного риска у женщин репродуктивного возраста.

4. Установлено, что эпизоды нарушений мозгового кровообращения у женщин в период беременности и после родоразрешения ассоциированы не только с циркуляцией критериальных антифосфолипидных антител, но и с наличием некритериальных форм АФА, расширяющих представления о спектре иммунных факторов, участвующих в формировании цереброваскулярной патологии.

5. На основании комплексной оценки клинических и лабораторных показателей обоснована модификация профилактических стратегий, направленных на предупреждение повторных нарушений мозгового кровообращения у женщин с тромбофилией, с учётом сочетания генетически обусловленных и приобретённых нарушений системы гемостаза.

## **Теоретическая и практическая значимость работы**

Проведённое исследование продемонстрировало, что формирование нарушений мозгового кровообращения у женщин в период беременности и после родов в значительной степени определяется сочетанием врождённых и приобретённых тромбофилических состояний, включая циркуляцию критериальных и некритериальных антифосфолипидных антител, нарушение активности металлопротеиназы ADAMTS-13 и повышение уровня гомоцистеина, что подтверждает их ключевую роль в патогенезе цереброваскулярных осложнений в данной когорте пациенток.

Результаты исследования позволили переосмыслить механизмы нарушения мозгового кровообращения в период беременности и подчеркнули необходимость проведения ранней диагностики тромбофилии.

Разработаны методы профилактики повторных мозговых проблем у беременных и родильниц, которые учитывают индивидуальные факторы риска и позволяют снизить вероятность повторных инсультов.

## **Методология и методы исследования**

Выполненное диссертационное исследование проведено с соблюдением основных принципов доказательной медицины. Тип исследования: наблюдательное исследование комбинированного типа, включающее ретроспективный и проспективный этапы, с формированием сопоставимых групп и последующим сравнительным анализом полученных результатов.

В исследование были включены женщины репродуктивного возраста от 18 до 40 лет, находившиеся под наблюдением и проходившие обследование в период с 2015 по 2020 гг. на клинических базах кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России. Клиническая база исследования

была представлена специализированными перинатальными центрами ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2» и ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края, а также медицинскими организациями ООО «Современные диагностические технологии» (г. Краснодар) и ООО «Медицинский женский центр» (г. Москва).

### **Личный вклад автора**

Автором самостоятельно сформулированы цель и задачи диссертационного исследования, определены его методологические основы и разработан дизайн работы. В рамках исследования автором предложена и обоснована концепция комплексной клинико-лабораторной оценки факторов риска нарушений мозгового кровообращения у женщин репродуктивного возраста в период беременности, послеродовом и интергенетическом интервалах.

Автор лично осуществляла клинический отбор пациенток, формирование основной и контрольной групп исследования, а также сбор первичной информации, включающей данные соматического, акушерско-гинекологического и тромботического анамнеза. Непосредственно автором проводилось динамическое наблюдение пациенток на этапах прегравидарной подготовки, гестации и послеродового периода; обследование всех включённых в исследование женщин осуществлялось при непосредственном участии автора.

В рамках ретроспективного этапа исследования автором выполнен анализ медицинской документации, проведена систематизация клинических, лабораторных и инструментальных данных. Автором осуществлялась интерпретация результатов лабораторного обследования системы гемостаза, включая показатели коагулограммы, тромбоэластографии, агрегационной активности тромбоцитов, уровня D-димера, антифосфолипидных антител, гомоцистеина, активности и ингибитора ADAMTS-13, а также анализ данных молекулярно-генетического тестирования.

Автором разработана и внедрена схема профилактического ведения пациенток с нарушениями мозгового кровообращения и высоким тромботическим риском, включающая выбор тактики антикоагулянтной, антиагрегантной и метаболической терапии, а также алгоритмы динамического мониторинга её эффективности и безопасности. Оценка клинических и перинатальных исходов проводилась автором самостоятельно.

Существенный вклад автора заключается в создании и клинической интерпретации прогностической модели риска нарушений мозгового кровообращения с применением методов искусственных нейронных сетей. Автором определён перечень входных клиничко-лабораторных параметров, сформированы обучающая, контрольная и тестовая выборки, выполнена оценка прогностических характеристик модели и проведена интерпретация полученных результатов с позиций клинической значимости.

Статистическая обработка материала исследования, анализ и интерпретация полученных данных, формулирование научных положений, выводов и практических рекомендаций выполнены автором лично. Все публикации по теме диссертационной работы подготовлены автором самостоятельно.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. У женщин в период беременности и послеродовом периоде, перенёсших нарушения мозгового кровообращения, ключевое значение в формировании цереброваскулярных осложнений и развитии повторных инсультов имеют как наследственно детерминированные, так и приобретённые тромбофилические состояния, включая циркуляцию антифосфолипидных антител, снижение активности металлопротеиназы ADAMTS-13 и гипергомоцистеинемию.

2. Эффективная стратификация риска повторных нарушений мозгового кровообращения у беременных и родильниц возможна только при комплексной оценке совокупности явных и латентных факторов, включающих генетические дефекты системы гемостаза, иммунные тромбофилические механизмы,

нарушения активности ADAMTS-13, гипергомоцистеинемию, а также сопутствующую сердечно-сосудистую, метаболическую и системную патологию.

3. Профилактика рецидивирующих нарушений мозгового кровообращения у пациенток группы высокого риска с использованием низкомолекулярных гепаринов, антиагрегантной терапии и метаболической коррекции (включая витамины группы В при гипергомоцистеинемии) демонстрирует клиническую эффективность при условии её начала на этапе прегравидарной подготовки, индивидуализации лечебной тактики и динамического контроля с применением маркеров тромбофилического состояния.

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

Научные положения диссертации соответствуют пунктам 2, 4, 5 паспорта научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, а именно пункт 2 - «Физиологические и осложненные беременность, роды и послеродовой период у женщины»; пункт 4 – «Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний»; пункт 5 – «Экспериментальная и клиническая разработка методов оздоровления женщины в различные периоды жизни, вне и во время беременности и внедрение их в клиническую практику»

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Основные результаты диссертационной работы и положения, выносимые на защиту, были представлены и изложены на заседании кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии №2 и кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии №1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации протокол

№17 от 17 июня 2025 г. Диссертация рекомендована к защите. Работа выполнена в ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Основные положения диссертации представлены на XVIII Всероссийском, научно-образовательном форуме «Мать и Дитя 2017» (27–29 сентября, 2017, г. Москва); Межрегиональной научно-практической конференции «Акушерство и гинекология - междисциплинарное взаимодействие» (30-31 мая, 2024, г. Краснодар); XXIV Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя 2023» памяти академика РАН Савельевой Г.М. (27–29 сентября, 2023, г. Москва).

### **Внедрение результатов работы в практику**

Полученные в ходе диссертационного исследования результаты послужили научно-практической основой для формирования и внедрения клинических рекомендаций, ориентированных на оптимизацию ведения беременных и родильниц с отягощённым цереброваскулярным анамнезом. Разработанные подходы внедрены в повседневную клиническую практику профильных медицинских организаций Краснодарского края и города Москвы: Перинатальный центр ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2» и Перинатальный центр ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края, а также медицинские организации г. Краснодара (ООО «Современные диагностические технологии») и г. Москвы (ООО «Медицинский женский центр»).

Результаты исследования нашли отражение в системе последиplomного и высшего медицинского образования. Основные положения диссертационной работы используются в образовательном процессе при подготовке студентов по специальности 31.05.01 «Лечебное дело» и ординаторов по специальности 31.08.01 «Акушерство и гинекология» на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Кубанский государственный

медицинский университет» Минздрава России, а также в ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Таким образом, уровень внедрения результатов диссертационного исследования охватывает как практическое здравоохранение, так и систему медицинского образования, реализуясь на региональном и федеральном уровнях.

### **Публикации по теме диссертации**

По результатам исследования автором опубликовано 6 работ, в том числе 1 научная статья в журнале, включенном в перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / перечень ВАК при Минобрнауки России, в котором должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 статья в издании, индексируемом в международной базе Scopus; 3 иные публикации по результатам исследования; 1 свидетельство о регистрации программы для ЭВМ.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация содержит 172 страницы машинописного текста, в которых представлены результаты исследования и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Для иллюстрации результатов исследования использованы 26 рисунков и 24 таблицы. Список литературы содержит 215 источников, из которых 50 на русском и 165 на иностранных языках.

## ГЛАВА 1. ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ИНСУЛЬТА У БЕРЕМЕННЫХ

Острые нарушения мозгового кровообращения, включают ишемические и венозные инсульты и транзиторные ишемические атаки (ТИА), которые представляют собой жизнеугрожающие состояния в клинической практике. Инсульты сохраняют лидирующие позиции среди причин смерти и инвалидности в мире, уступая место лишь ишемической болезни сердца [13]. Согласно отчету, опубликованном в 2019 году, в 2016 году в мире зафиксировано 5,5 млн. случаев летальных исходов, возникших вследствие острого нарушения мозгового кровообращения, причем 2,7 млн. – от ишемического инсульта, а 2,8 млн. – от геморрагического [8, 14]. Заболевания системы кровообращения считаются основной причиной летальности в Российской Федерации, составляя 47% от всех случаев [1, 7]. Ежегодно в России регистрируется более 400 тыс. инсультов [15]. По статистике Минздрава, за последние годы смертность от инсульта незначительно снизилась. Однако количество людей, заболевших инсультом, с каждым годом увеличивается. С 2008 г. по 2016 г. количество взрослых, у которых острое нарушение кровообращения головного мозга случилось впервые в жизни, увеличилось на 25%. И что хуже всего – инсульт происходит и у совсем молодых людей [15, 16].

За последние годы заболеваемость ишемическим инсультом у молодых людей увеличилась приблизительно на 40% [17], правда рост этого показателя отчасти обусловлен улучшением диагностических критериев сосудистых заболеваний [18, 19, 20]. Согласно ряду исследований, инсульты в репродуктивном возрасте (до 35 лет) встречаются редко, однако в случае их возникновения характеризуются более тяжелыми осложнениями [21, 22, 23, 24, 25, 26]. 35% ОНМК обусловлены гестационным периодом [27, 28, 29, 30].

По данным недавнего метаанализа, частота материнских инсультов, включая все подтипы (ишемические и геморрагические), составляет примерно 30 случаев на 100 000 беременностей (95% доверительный интервал 18,8–47,9) [31].

В группах высокого риска, которые включают женщин с преэклампсией и другими гипертензивными состояниями во время беременности, частота суммарно ишемического и геморрагического инсульта в 6 раз выше, чем у беременных женщин без этих нарушений [4, 5, 32, 33].

Несмотря на относительно низкую частоту возникновения, острое нарушение мозгового кровообращения, развивающееся в период беременности и после родов, сопровождается значимым ростом материнской и перинатальной смертности, а также высоким риском стойкой инвалидизации. Последствия перенесённого инсульта нередко приводят к длительному ограничению функциональной активности женщины, снижая её способность к самообслуживанию, уходу за ребёнком и полноценной реализации в семейной, социальной и профессиональной сферах [3, 34, 35, 36, 37].

За прошедшие годы отмечается особый интерес к проблеме инсультов, возникающих во время гестации. Одной из причин улучшения диагностики данного осложнения в клинической практике служит внедрение современных инструментальных методов. При этом метаболические нарушения, гиподинамия, вредные привычки [16] и применение ВРТ [38] являются значимыми факторами риска тромбоэмболических осложнений [39, 40, 41]. Так, последние популяционные данные Канады свидетельствуют о 60%-ном увеличении показателя заболеваемости в период с 2015 по 2016 годы в сравнении с 2003-2004 годами, [42, 43]. Рост частоты инсультов в акушерской практике [18] требует комплексного и углубленного изучения данной проблемы.

Гестационный период характеризуется развитием всех типов инсульта, однако, данные о том, какой подтип инсульта чаще встречается, являются противоречивыми [2, 26, 44, 45]. По мнению ряда авторов, геморрагический вариант считается наиболее распространенным типом инсульта, связанного с беременностью [26, 29, 44, 45, 46, 47]. Тем не менее результаты исследований последних лет показывают, что ОНМК во время беременности, наиболее часто имеют ишемический характер [48, 49, 50, 51] (3,9 на 100 тыс. родов и 1,7 на 100 тыс. родов соответственно) [46]. В исследовании Islam Y. Elgendy (2020)

показано, что среди 16,694 случаев госпитализации беременных и родильниц с острым инсультом либо транзиторным нарушением мозгового кровообращения с января 2007 по сентябрь 2015 года (The Nationwide Inpatient Sample (NIS)), ишемический вариант составил 47,2%, геморрагический – 31,0%, в остальных случаях (21,8%) инсульт не был установлен [40].

По данным мета-анализа Swartz R.H. et al., ишемия, тромбоз церебральных венозных синусов и кровоизлияния вызывают примерно равное количество инсультов. Для исследований, в которых отдельно сообщалось о тромбозе церебрального венозного синуса, показатели были примерно равны между ишемическим инсультом (12,2, 95% доверительный интервал 6,7-22,2), тромбозом церебрального венозного синуса (9,1, 95% доверительный интервал 4,3–18,9) и кровоизлиянием (12,2, 95% доверительный интервал 6,4–23,2). Объединенные общие показатели негеморрагического инсульта (тромбоз артериальных и церебральных венозных синусов) составили 19,9 (95% доверительный интервал 10,7-36,9) и кровоизлияния 12,2 (95% доверительный интервал 6,4–23,2) на 100 000 беременностей [31].

Инсульт может произойти в любое время при беременности [26, 52, 53, 54, 55], периоды наибольшего риска приходятся на третий триместр и ранний послеродовой период (в течение первых 6 недель после родов) [55, 56, 57, 58]. В исследовании Karjalainen L. et al., в раннем послеродовом периоде заболеваемость инсультом была в несколько раз выше по сравнению с первым триместром [59]. Около 90% инсультов развиваются после 30 недели гестации и в послеродовом периоде [3, 25, 60]. По данным мета-анализа Swartz R.H. et al., общая частота инсульта для дородового/перинатального инсульта составила 18,3 (95% доверительный интервал 11,9-28,2), а для послеродового инсульта – 14,7 (95% доверительный интервал 8,3–26,1) [31].

## 1.1. Общие факторы риска развития инсульта

Спектр факторов риска развития острого нарушения мозгового кровообращения в период беременности во многом совпадает с таковым у небеременных женщин и включает возрастные и этнические особенности, табакокурение, патологию сердечно-сосудистой системы (артериальную гипертензию (АГ), атеросклероз, нарушения ритма), наличие тромбофилических состояний, системные заболевания соединительной ткани, а также ряд факторов, специфически ассоциированных с гестацией [25, 35, 61, 62, 63]. К числу последних относятся гестационные гипертензивные расстройства, формирование которых связано с развитием эндотелиальной дисфункции и нарушением механизмов церебральной ауторегуляции [44], гестационный сахарный диабет, массивные послеродовые кровотечения и оперативное родоразрешение путём кесарева сечения [4, 5, 24, 33, 43, 64, 65, 66, 67]. Результаты популяционных исследований свидетельствуют о том, что наличие традиционных факторов риска инсульта, включая врождённые пороки сердца, фибрилляцию предсердий и врождённые дефекты системы гемостаза, достоверно повышает вероятность развития цереброваскулярных событий у беременных, госпитализированных по поводу гипертензивных осложнений гестации [68]. После статистической коррекции расчётное отношение шансов варьировало от 2,7 (95% ДИ 1,8-3,9) при врождённых дефектах системы свёртывания крови до 13,1 (95% ДИ 9,1-18,9) при наличии врождённых пороков сердца, что свидетельствует о выраженном вкладе указанных состояний в формирование цереброваскулярного риска в данной когорте пациенток [33]. Последующее исследование с использованием базы данных стационаров Департамента здравоохранения (исследование выполнялось в штате Нью-Йорк, США) показало, что к группе высокого риска относятся женщины с преэклампсией, инфекциями, хронической гипертензией, коагулопатиями или сопутствующими протромботическими состояниями [67].

## 1.2. Ишемический инсульт во время беременности и после родов

Артериальный ишемический инсульт определяется как эпизод острой неврологической дисфункции, обусловленный очаговым инфарктом головного, спинного мозга или сетчатки в определенном регионе артериального кровоснабжения [69]. Хотя ишемический инсульт следует подтверждать с помощью рентгенологических или других методов, клинический диагноз может быть поставлен на основании наличия неврологических симптомов, соответствующих эпизоду ишемии, которые сохраняются более 24 часов и не имеют альтернативного объяснения. Клиническая картина ишемического инсульта определяется топографией очага церебральной ишемии; при этом у женщин молодого возраста, по аналогии с инфарктом миокарда, данная патология нередко манифестирует атипичными неврологическими проявлениями. К числу таких симптомов относятся диффузная или интенсивная головная боль, головокружение, тошнота, поведенческие изменения, а также различные нарушения зрительных функций, что может затруднять своевременную диагностику ишемического инсульта в данной когорте пациенток [70, 71, 72].

Беременность следует рассматривать как физиологический «стресс-тест» для сердечно-сосудистой системы женщины. Формирование гиперволемии, усиление венозного застоя и прогрессирующее повышение активности протромботических факторов, характерные для гестационного и перипартального периодов, создают условия для существенного увеличения риска ишемического инсульта, а также тромбоза церебральных вен и венозных синусов [56, 73, 74, 75]. Гипертензия, сопутствующие заболевания сердца или гематологические нарушения у женщин повышают риск указанных осложнений, во время гестации и после родов [76, 77, 78]. Кроме того, растущая частота гипертензивных расстройств, вызванных беременностью, повышает риск инсульта у матери [56, 79, 80, 81, 82].

Структурно-функциональные изменения сердца, развивающиеся в период беременности, включая дилатацию левого предсердия и увеличение массы

миокарда левого желудочка до 35% [83], могут способствовать возрастанию риска артериального ишемического инсульта, в том числе за счёт формирования условий для кардиоэмболического механизма. Установлено, что наличие сердечно-сосудистой патологии, существовавшей до беременности, ассоциируется с выраженным повышением вероятности инсульта у матери (OR, 13,2; 95% ДИ, 10,2–17,0) [5]. Кардиальная дисфункция, ассоциированная с беременностью, как правило, протекает более тяжело у пациенток с преэклампсией по сравнению с женщинами без данного осложнения гестации [84, 85], при этом сама преэклампсия рассматривается как независимый фактор риска развития перипартальной кардиомиопатии [86]. Перипартальная кардиомиопатия, частота которой составляет примерно 1 случай на 3000 живорождений, сопряжена с высоким риском тяжёлых цереброваскулярных осложнений, включая кардиоэмболический инсульт [54].

В условиях увеличения преднагрузки и формирования гиперкоагуляционного состояния беременные и родильницы с наличием открытого овального окна оказываются более уязвимыми к развитию ишемического инсульта вследствие парадоксальной эмболии в системе мозгового кровообращения. В редких случаях причиной острого ишемического инсульта у пациенток с открытым овальным отверстием или лёгочным шунтом может выступать эмболия амниотической жидкостью. Кроме того, данные недавнего систематического обзора свидетельствуют о выраженной ассоциации между активной мигренью, особенно мигренью с аурой, в период беременности и высоким риском развития острого нарушения мозгового кровообращения (OR, 7,9–30,7) [68]. Этот вывод может быть опровергнут неправильной классификацией мигрени и тяжелой преэклампсии в административных данных. Высокая частота открытых овальных отверстий у страдающих мигренью [87] может частично объяснить повышенный риск ишемического инсульта, связанного с беременностью, в исследуемой когорте [88].

Ишемический инсульт представляет собой гетерогенное по механизмам развития клиническое состояние, обусловленное различными патогенетическими

факторами, включая тромботическую окклюзию сосудов, эмболические события, церебральный вазоспазм, а также снижение перфузии головного мозга. В клинической практике выделяют пять основных патогенетических вариантов ишемического инсульта: атеротромботический, развивающийся на фоне атеросклеротического поражения магистральных артерий; кардиоэмболический; лакунарный, обусловленный окклюзией перфорантных артерий; инсульт иной установленной этиологии; а также инсульт неустановленной этиологии [1, 2].

Инсульт относится к числу тяжёлых цереброваскулярных заболеваний и может развиваться у лиц различных возрастных групп, при этом этиологическая структура данного состояния существенно варьирует в зависимости от возраста и клинического контекста. В более возрастных группах ведущая роль в формировании инсульта принадлежит атеросклеротическому поражению сосудов, ассоциированному с длительно существующей артериальной гипертензией, метаболическими нарушениями и заболеваниями сердечно-сосудистой системы. В то же время у беременных женщин вероятность развития инсульта по атеросклеротическому механизму значительно ниже. По данным патоморфологических и патогенетических исследований, признаки атеросклеротического поражения церебральных сосудов выявлялись лишь у 15-25% женщин, погибших вследствие инсульта в период беременности, что свидетельствует о преобладании альтернативных механизмов развития цереброваскулярных событий в данной группе и подчёркивает необходимость их углублённого изучения [2, 6, 7, 89, 90, 91, 92].

Ишемический инсульт у пожилых людей часто возникает из-за фибрилляции предсердий, атеросклероза крупных сосудов или заболевания затрагивающие сосуды мелкого калибра головного мозга, ишемический инсульт у беременных и родильниц реже ассоциируется с традиционными сосудистыми факторами риска [4, 5, 93, 94]. Наряду с общеизвестными факторами риска инсульта, ассоциированными с беременностью, у женщин данной когорты выявляются специфические и относительно редкие патогенетические механизмы, играющие самостоятельную роль в развитии артериального инсульта. К ним

относятся расслоение сонных и позвоночных артерий, парадоксальная кардиоэмболия при наличии открытого овального окна, а также синдром обратимой церебральной вазоконстрикции, которые в совокупности формируют особый спектр причин цереброваскулярных событий в период гестации и после родов [68, 93].

### **1.3. Церебральный венозный тромбоз во время беременности и после родов**

Церебральный венозный тромбоз возникает, когда тромб образуется в дуральных синусах или венах коры головного мозга. Хотя церебральный венозный тромбоз не всегда приводит к инсульту, он может привести к венозному инфаркту и/или кровоизлиянию вследствие венозного застоя и повреждения гематоэнцефалического барьера. Послеродовой период предрасполагает к развитию церебрального венозного тромбоза, вероятно, из-за гиперкоагуляции, венозного застоя и повреждения эндотелия [95, 96]. Также сообщается о церебральном венозном тромбозе, связанным с непреднамеренной пункцией дуральной оболочки во время установки эпидурального катетера [97]. Кесарево сечение, преэклампсия и инфекции - дополнительно увеличивают риск послеродового церебрального венозного тромбоза [98, 99]. По мере распространения венозного сгустка может развиться венозный застой, отек мозга, повышение внутричерепного давления, инфаркт и кровоизлияние. В отличие от классической внезапной головной боли типа «раската грома» при субарахноидальном кровотечении, появление симптомов церебрального венозного тромбоза часто коварно. Пациенты могут обращаться за медицинской помощью только тогда, когда головная боль становится невыносимой, развиваются неврологические симптомы или возникает катастрофическое кровотечение [100].

Появляющиеся данные указывают на бактериальные, грибковые, вирусные и некоторые паразитарные инфекции, и воспаление, а также на факторы риска и «триггеры» церебрального венозного тромбоза у уязвимых пациентов, включая

акушерских пациенток [5, 67, 101, 102, 103, 104, 105, 106]. Недавнее исследование показало, что инфекция при поступлении увеличивает риск инсульта: aOR,2,56 (ДИ 1,25–5,24) для мочеполовых инфекций, 10,4 (ДИ 2,15–20,0) для сепсиса [107].

Риск тромбоза церебральных вен повышается во время беременности и может составлять значительную часть всех инсультов, связанных с беременностью [108, 109]. Этот повышенный риск как венозного, так и артериального тромбоза во время гестации дополняет накапливающиеся доказательства того, что венозный и артериальный тромбоз имеют общие факторы риска.

Патофизиология риска тромботических осложнений во время беременности хорошо описана [62, 110]. Физиологически развивающаяся беременность влияет на все компоненты триады Вирхова: сопровождается гиперкоагуляцией, возникающей в результате увеличения большинства протромботических факторов, снижения естественных антикоагулянтов и снижения фибринолитического потенциала; застоем, возникающим в результате механического сдавливания нижней полой вены и тазовых вен увеличивающейся маткой в контексте гормонально-опосредованного увеличения венозной емкости и от связанного с беременностью чрезмерного сдавливания левой подвздошной вены правой подвздошной артерией; и повреждением эндотелия, которое может быть результатом травмы, связанной с родами, а также возникает при осложненном течении гестационного периода (при преэклампсии, например). Множество осложнений беременности и/или родов, включая многоплодную беременность, присоединение инфекции, оперативное родоразрешение и кровотечение, могут дополнительно увеличить гиперкоагуляцию. Факторы, повышающие риск венозного тромбоза у небеременных женщин, также имеющие важную роль, включают генетически обусловленную тромбофилию, наличие тромбоемболических осложнений в анамнезе, антифосфолипидный синдром, ожирение, возраст, заболевания почек, иммобилизацию, курение и хирургическое вмешательство. Беременные женщины с артериальной гипертензией, диабетом, пороком клапанов сердца, нарушениями гемокоагуляции (гиперкоагуляцией),

серповидно-клеточной анемией, волчанкой, мигренью, старшего возраста и те, кто курит, подвергаются повышенному риску ишемического инсульта [5, 75, 98, 111]. Важно отметить, что возраст матери при первых родах увеличивается сегодня во многих развитых странах [112, 113].

#### **1.4. Геморрагический инсульт во время беременности и после родов**

По некоторым данным, более 50% инсультов, связанных с беременностью, являются геморрагическими и часто связаны с высокой заболеваемостью и смертностью [46, 114, 115]. Хотя геморрагический инсульт может быть результатом разрыва сосудистых мальформаций (например, артериовенозных мальформаций, кавернозных мальформаций, аневризм головного мозга или васкулопатии, связанной с болезнью моямоя), этот механизм менее вероятен у беременных, чем у небеременных женщин [116, 117, 118]. Другие факторы риска геморрагического инсульта включают гипертензивные нарушения беременности, врожденную или приобретенную коагулопатию или церебральный венозный тромбоз с сопутствующим кровотечением. Субарахноидальное кровотечение редко может быть осложнением, связанным с пункцией твердой мозговой оболочки у акушерских пациенток при проведении эпидуральной анестезии [119]. Геморрагический инсульт может сопровождаться очаговым неврологическим дефицитом, но часто у пострадавших пациентов наблюдаются более общие симптомы, такие как сильная головная боль, изменение психического статуса, потеря сознания или судороги. Субарахноидальное кровотечение классически сопровождается головной болью, похожей на удар грома, которую пациентка часто описывает как «худшую головную боль в моей жизни».

Геморрагический инсульт возникает вследствие возникновения сосудистых аномалий (артериальные аневризмы, сосудистые мальформации), в результате повышенного артериального давления. Более редкими причинами являются синус-тромбозы, часто связанные с наследственной тромбофилией [9].

Умеренные и тяжёлые формы преэклампсии, а также гестационная артериальная гипертензия последовательно рассматриваются как значимые предикторы развития острого нарушения мозгового кровообращения по геморрагическому типу в период беременности [24, 118, 120, 121, 122]. В серии клинических наблюдений у пациенток с тяжёлой преэклампсией или эклампсией, осложнённых инсультом, в 25 из 27 случаев регистрировались геморрагические цереброваскулярные события, тогда как ишемический инсульт был выявлен лишь у 2 из 27 женщин. При этом 24 пациентки находились под активным медицинским наблюдением на момент развития инсульта, и у всех фиксировалась выраженная прединсультная систолическая артериальная гипертензия с уровнем систолического артериального давления (САД) более 155 мм рт. ст. [122]. На основании полученных данных авторами было рекомендовано проведение антигипертензивной терапии у женщин с преэклампсией и эклампсией при достижении значений САД  $\geq 150$ –160 мм рт. ст. Дополнительным подтверждением значимости адекватного контроля артериального давления являются результаты ретроспективного анализа материнской смертности, ассоциированной с инсультом, в Великобритании за 30-летний период (1979-2008 гг.), в котором неадекватное лечение критически высокого артериального давления было отнесено к числу потенциально предотвратимых причин летального исхода [4, 120].

Преэклампсия и эклампсия тесно связаны с синдромом обратимой церебральной вазоконстрикции, транзиторной вазоспастической васкулопатией, впервые описанной Call et al. у женщин в послеродовом периоде [123]. Обратимая церебральная вазоконстрикция обычно проявляется рецидивирующими, внезапно возникающими, сильными головными болями [124, 125, 126, 127]. В тяжелых случаях сегментарная вазоконстрикция крупных мозговых артерий может привести к ишемическому инсульту из-за спазма сосудов. Также часто наблюдается кортикальная дисфункция, возможно, связанная с повреждением гематоэнцефалического барьера [118, 128]. Кроме того, преэклампсия и эклампсия имеют перекрывающиеся признаки с синдромом задней обратимой

энцефалопатии [129, 130], включая вазогенный отек и дисфункцию гематоэнцефалического барьера, которые могут вызывать судороги. Синдром обратимой энцефалопатии часто связан с поражением преимущественно теменных и затылочных долей, сопровождается цефалгией, нарушения сознания и зрительными нарушениями, такими, которые наблюдаются при тяжелой преэклампсии. В серии случаев у 92-98% женщин с эклампсией были зафиксированы рентгенографические доказательства обратимой энцефалопатии на магнитно-резонансной томографии [131, 132]. Несмотря на то, что указанные нарушения церебрального кровообращения носят название «обратимых», они могут инициировать необратимые повреждения и являются важными причинами ОНМК по ишемическому и геморрагическому типу у женщин в перипартальном периоде.

Этиологическая структура и спектр факторов риска острого нарушения мозгового кровообращения отличаются значительным разнообразием и включают как универсальные детерминанты, характерные для женщин вне беременности, так и факторы, специфически ассоциированные с гестационным периодом. В ряде случаев развитие инсульта может быть непосредственно обусловлено беременностью и связанными с ней осложнениями, в частности гипертензивными расстройствами гестации. Вместе с тем значительная часть цереброваскулярных событий потенциально поддаётся прогнозированию и профилактике при условии своевременного выявления факторов риска. К числу последних относятся нарушения системы гемостаза, предшествующие беременности, наличие аневризм и артериовенозных мальформаций, артериальная гипертензия, сахарный диабет, а также возраст матери [27, 46, 133, 134].

Современные исследования подтверждают целесообразность разграничения факторов риска ОНМК на общие и специфические для беременности, что подчёркивает необходимость систематического мониторинга и коррекции модифицируемых факторов, а также применения персонализированного подхода к профилактике и лечению цереброваскулярных осложнений у данной категории пациенток [135].

К числу факторов риска развития ОНМК в период беременности и в перипартальном периоде относятся [112, 135]:

Общие факторы:

- вредные привычки, включая табакокурение, употребление алкоголя и наркотических веществ, которые ассоциируются с повышением риска инсульта вне зависимости от наличия беременности.
- деторождение >35 лет: рождение ребенка в более старшем возрасте увеличивает риск некоторых осложнений беременности, включая инсульт
- многоплодная беременность

Сопутствующие заболевания: инфекции, артериальная гипертензия, преэклампсия и так далее также могут повышать риск инсульта во время беременности.

Специфические факторы риска:

- Сосудистые патологии:
  - Внутрочерепная аневризма (выпячивание стенки сосуда в головном мозге, которое может лопнуть и вызвать кровоизлияние).
  - Диссекция артерии (разрыв стенки артерии, который может привести к сужению просвета и нарушению кровотока).
  - Артериовенозная мальформация (неправильное соединение артерий и вен, которое может привести к кровотечению).
  - Атеросклероз (отложение жиров и холестерина на стенках сосудов, которое может привести к сужению просвета и нарушению кровотока).
  - Тромбоз венозного синуса (сгусток крови в венозном синусе головного мозга).
  - Системная красная волчанка (аутоиммунное заболевание, которое может поражать сосуды головного мозга).
  - Васкулиты (воспаление сосудов, которое может привести к сужению просвета и нарушению кровотока).

- Болезнь мойя-мойя (состояние, при котором кровеносные сосуды в головном мозге сужаются, и образуются новые, более мелкие сосуды).
  - Болезнь Тэя-Сакса (наследственное заболевание, которое может вызвать изменения в кровеносных сосудах головного мозга).
- Эмболия, возникшая вследствие фибрилляции предсердий, перипарտальной кардиомиопатии, эндокардитов и так далее.
- Гематологические нарушения:
- Серповидно-клеточная анемия (наследственное заболевание, при котором красные кровяные клетки имеют неправильную форму, что может затруднить кровоток).
  - АФА (аутоиммунные антитела, которые могут повышать риск образования тромбов).
  - Полицитемия (повышенное количество красных кровяных клеток в крови, что может привести к загущению крови и повысить риск образования сгустков).
  - Генетические формы тромбофилии.
  - Болезнь Мошковица.

### **1.5. Влияние факторов риска на развитие эпизодов острого нарушения мозгового кровообращения**

Возраст. С увеличением репродуктивного возраста растет частота диагностируемых инсультов [130]. Например, в возрасте до 20 лет частота развития ОНМК варьируется в среднем до 0,03% случаев, в старшей возрастной группе >40 лет - до 0,09% случаев [136]. Средний возраст беременных женщин с развившимся ОНМК составляет 29-30 лет, с приобладанием в этой группе повторнородящих 2:1 [137]. Исследование Karjalainen и его коллег показало, что заболеваемость инсультами увеличивается с возрастом ( $p < 0,0001$ ) [59]. У женщин, продолжающих детородную функцию после 40 лет, также отмечен

повышенный риск развития ОНМК по геморрагическому типу в перипартальном периоде [112, 130].

Этнические факторы. Американские исследования показали, что этническая принадлежность может влиять на риск инсульта во время беременности. Например, у афроамериканских женщин инсульты случаются чаще, чем у белых или латиноамериканок. Возможно, это связано с более высоким процентом деторождений у женщин этой расы [44, 112, 130].

Многорожавшие. Женщины, которые рожают несколько детей, чаще сталкиваются с риском инсульта, поскольку они, как правило, также продолжают рожать в более старшем возрасте имея наличие других соматических заболеваний [8, 138, 139].

Вредные привычки. В исследовании M. Girot и его коллег [140] выявлена связь курения с возникновением ОНМК как фактора риска. Отмечается, что до 25% всех случаев инсульта связаны с курением, а у молодых людей этот показатель может достигать 50%, особенно в случае ОНМК по ишемическому типу криптогенного происхождения. Сопоставимые результаты были получены исследователями из России [137]. По данным многочисленных исследований табак способен привести к эндотелиальной дисфункции [29, 44]. Во время беременности, особенно после 12 недели, табакокурение также увеличивает риски развития инсультов (ОШ 1,8, 95% ДИ: 1,2-2,7) [59].

Сопутствующие заболевания. Статистические данные демонстрируют, что у беременных перенесших ОНМК, в анамнезе наблюдаются сопутствующие заболевания ( $p < 0,05$ ) [6, 60, 137, 141].

У беременных женщин с сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как пороки клапанов (например, ревматические пороки), нарушения сердечного ритма и так далее, существенно повышается риск образования тромбов. Важно отметить, что сердечные заболевания нарушают нормальное функционирование сердечно-сосудистой системы, что может приводить к образованию тромбов. Тромбы в свою очередь могут оторваться от места образования и мигрировать в артерии, блокируя кровоток. Блокировка артерий в головном мозге может

привести к инсульту. Поэтому, женщинам с такими сердечно-сосудистыми заболеваниями требуется особое внимание и наблюдение во время беременности [2, 142, 143, 144, 145].

Тромбоцитопения, возникшая вследствие усиленного потребления тромбоцитов, например, при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), HELLP- синдроме, антифосфолипидной синдроме (АФС) может увеличить риск развития ОНМК во время беременности [35, 146, 147].

Применение гормональных препаратов в гинекологической практике, включая комбинированные оральные контрацептивы и заместительную (менопаузальную) гормональную терапию, ассоциируется с формированием гиперкоагуляционного состояния, что, в свою очередь, приводит к увеличению риска тромботических осложнений [148, 149, 150]. Дополнительное значение имеют препараты, используемые для индукции овуляции в рамках программ вспомогательных репродуктивных технологий, при применении которых риск развития острого нарушения мозгового кровообращения возрастает в 1,25 раза [44]. Особого внимания требует также влияние высоких доз эстрогенов, применяемых в протоколах экстракорпорального оплодотворения, которые могут усиливать протромботический потенциал и повышать вероятность цереброваскулярных осложнений [137, 151].

### **1.6. Осложнения, связанные с беременностью и родами**

Стоит отметить, что беременность может увеличить риск тромбоза и сосудистых осложнений из-за изменений в гормональном фоне, гиперкоагуляции и гиперволемии. Эти факторы могут способствовать образованию тромбов, которые могут затем блокировать кровоток в сосудах мозга и вызвать ОНМК. Поэтому женщинам во время беременности следует быть особенно бдительными и обращать внимание на свое здоровье, чтобы своевременно выявить и предотвратить возможные осложнения, которые могут привести к инсульту. Наличие тяжелой акушерской патологии: преэклампсия, хориокарцинома,

септические состояния и так далее, также может провоцировать развитие инсульта [6, 18].

ОНМК, возникшее в связи с тяжелой преэклампсией, может иметь серьезные последствия как для матери, так и для плода [18, 25, 34, 129, 152]. У беременных женщин с тяжелой преэклампсией риск инсульта увеличивается в несколько раз. Это связано с различными факторами, включая дисфункцию эндотелия, нарушение регуляции кровотока в сосудах головного мозга, повышение давления в сосудах, повреждение сосудистой стенки и другие процессы. Кроме того, гемоконцентрация, активация системы свертывания крови, синдром системного воспалительного ответа, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) и образование микротромбов играют важную роль в развитии преэклампсии и связанных с ней полиорганых осложнений.

Согласно данным исследований, оперативное родоразрешение путём кесарева сечения ассоциируется с более высоким риском развития инсульта в послеродовом периоде по сравнению с самопроизвольными родами [44]. При этом абсолютное увеличение риска составляет 0,34%, а повышенная вероятность цереброваскулярных осложнений сохраняется в течение до одного года после родоразрешения.

Выявленная закономерность может быть обусловлена совокупностью патогенетических факторов, среди которых существенную роль играют предрасполагающие соматические заболевания.

1) Оперативное родоразрешение методом кесарева сечения, как правило, применяется у женщин с хронической экстрагенитальной патологией или осложнённым течением беременности, которые сами по себе ассоциированы с повышенным риском развития цереброваскулярных событий.

2) Гиперкоагуляция: Процесс кесарева сечения может способствовать гиперкоагуляции (повышенной свертываемости крови), что увеличивает вероятность образования тромбов и, как следствие, инсульта.

Таким образом, женщины, перенесшие кесарево сечение, нуждаются в более тщательном наблюдении после родов, чтобы своевременно выявлять и предотвращать возможные осложнения, в том числе инсульт [2, 137].

#### Беременность как фактор риска инсульта

Беременность, вследствие физиологических изменений, происходящих с организмом матери, увеличивает вероятность тромботических событий в 14 раз [153]. У беременных женщин чаще происходят инсульты по сравнению с небеременными женщинами из-за физиологических изменений в их организме. Организм женщины во время беременности претерпевает значительные изменения, направленные на создание оптимальных условий для развития и функционирования плода [154]. Изменения затрагивают и кровеносную/сосудистую систему: гиперволемиа, нарушается баланс между вазоконстрикцией и вазодилатацией, увеличивается активность факторов свертывания крови [44, 135]. Большая часть этих изменений начинает формироваться в первые десять недель беременности, но достигает максимальной интенсивности в конце II и в III триместрах. Эти изменения являются естественным процессом, необходимым для поддержания нормального протекания беременности.

Также период беременности характеризуется увеличением активности протромботических факторов: VII, IX, X, XII и XIII; снижением активности естественных антикоагулянтов и ингибированием фибринолиза. Эти изменения повышают риск образования тромбов. Риск тромбообразования особенно высок в третьем триместре, во время родов, после кесарева сечения и в послеродовой период [3, 6, 137, 155, 156].

Таким образом, беременность является особым периодом в жизни женщины, когда ее организм проходит через значительные физиологические изменения. Эти изменения оказывают влияние на состояние сосудов и крови, что может увеличивать риск развития тромбозов и других серьезных осложнений, включая инсульт. Важно отметить, что беременность сама по себе не является причиной инсульта, но может создавать условия, способствующие его развитию [157].

## 1.7. Скрытые факторы риска инсульта

К скрытым факторам риска развития тромботических осложнений относятся врожденные и приобретенные тромбофилии. Важно помнить, что признаки тромбофилии могут проявиться впервые во время беременности из-за физиологической гиперкоагуляции, характерной для данного периода.

### Генетическая тромбофилия.

Среди наиболее важных генетических форм тромбофилий можно выделить мутацию Лейдена (фактора V), протромбина G20210A (фактора II) и дефициты естественных антикоагулянтов [18, 158, 159]. Например, дефицит антитромбина III считается одним из наиболее тромбогенных факторов [158]. Носители мутации фактора Лейдена имеют значительно повышенный риск тромбозов, особенно гомозиготы. Генетическая мутация, о которой идет речь, приводит к развитию тромботических осложнений из-за резистентности протеина C. Кроме того, тромбозы могут быть вызваны генетическими нарушениями в системе протеина C и S, а также изменениями активности факторов свертывания крови, например, фактора VIII и увеличить вероятность развития тромботических осложнений, включая инсульты [160].

### Антифосфолипидный синдром (АФС).

Одним из основных вариантов приобретенной формы тромбофилии, является антифосфолипидный синдром. Симптомы этого синдрома включают артериальные и венозные тромбозы, вызванные циркуляцией антифосфолипидных антител. АФС также может привести к различным акушерским патологиям, таким как привычное невынашивание беременности, антенатальная гибель плода, преэклампсия и задержка роста плода и др. [161].

Антифосфолипидный синдром часто поражает нервную систему, так как приводит к нарушению кровообращения в головном мозге из-за образования тромбов. Инсульт - осложнение, которое возникает у 19,8% людей с АФС, транзиторная ишемическая атака у 11,1%, а цефалгия и мигрени у 20,2%. По

данным мировой литературы каждое третье ОНМК у лиц до 50 лет связано с циркуляцией антифосфолипидных антител [3, 162, 163, 164].

Важно поинмать, что антифосфолипидные антитела, способны взаимодействовать со всеми компонентами системы гемостаза. Это может привести к эндотелиопатии, повышенной активности тромбоцитов, ингибированию антикоагулянтных механизмов и образованию кровяных сгустков, нарушающих кровоток в артериальных и венозных сосудах [162].

#### Гипергомоцистеинемия.

К приобретенным факторам риска развития тромбозов относится и гипергомоцистеинемия. Осведомленность о роли гомоцистеина на развитие эндотелиопатии имеет важное значение для понимания механизмов развития тромбозов у пациентов с повышенным уровнем этой аминокислоты в крови. Гомоцистеин образуется в результате метаболизма метионина, и его накопление в крови, вследствие нарушения механизмов утилизации может привести к эндотелиопатии через активацию окислительных реакций, усиления агрегации тромбоцитов и активации тромботических факторов свертывания крови (фактора V и VII). Генетические мутации, вызывающие тяжелую форму гипергомоцистеинемии (повышенного уровня гомоцистеина в крови), встречаются нечасто, но могут быть связаны с повышенным риском образования тромбов в артериях.

Несмотря на то, что связь между гипергомоцистеинемией и тромбозами не является полностью доказанной, мутации, приводящие к повышению уровня гомоцистеина, могут играть определенную роль в развитии тромботических осложнений.

#### Дефицит ADAMTS-13.

Последнее время все большее количество ученых приходят к выводу, что недостаток фермента ADAMTS-13 в организме становится важным фактором риска развития инсульта. ADAMTS-13 разрушает большие молекулы фактора фон Виллебранда (vWF), что предотвращает чрезмерную свертываемость крови. Когда металлопротеиназы ADAMTS-13 становятся недостаточно, большие молекулы

vWF остаются в крови, что увеличивает риск образования тромбов, которые могут закупорить кровеносные сосуды в мозге, вызывая инсульт [2, 30].

Снижение активности металлопротеиназы ADAMTS-13 до уровня  $\leq 50\%$  (при референсных значениях 50-170%) может быть обусловлено как наследственными мутациями гена ADAMTS-13, приводящими к нарушению синтеза и функциональной активности фермента, так и рядом приобретённых состояний, включая соматическую патологию (онкологические процессы, цирроз печени и др.), а также циркуляцию антифосфолипидных антител [162]. Дефект протеолитического расщепления сверхкрупных мультимеров фактора фон Виллебранда при недостаточности ADAMTS-13 приводит к их аккумуляции в микроциркуляторном русле, что способствует развитию тромботических микроангиопатий, истощению тромбоцитарного пула и формированию клинической картины тромботической тромбоцитопенической пурпуры.

Исследование, проведенное Denorme F. и его коллегами, показало, что уровень металлопротеиназы ADAMTS-13 у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения был значительно ниже, чем у здоровых людей. У пациентов с ОНМК уровень ADAMTS-13 составил в среднем  $82,6\% \pm 21,0\%$ , в то время как у контрольной группы он был  $110,6\% \pm 26,9\%$ . Эта разница является статистически значимой ( $p < 0,0001$ ), что указывает на существенную связь между низким уровнем ADAMTS-13 и риском ОНМК [165].

Гестационный период также характеризуется увеличением уровня vWF, особенно в III триместре. В условиях повышения vWF, происходит снижение уровня ADAMTS-13, что обусловлено ее потреблением. Таким образом, недостаточность ADAMTS-13 во время беременности может играть ключевую роль в развитии тромботических осложнений, а сама беременность может способствовать появлению тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП, болезнь Мошковица) при наличии генетического дефекта ADAMTS-13. Кроме того, в публикациях описаны случаи развития ТТП у беременных женщин с приобретенным дефицитом ADAMTS-13 из-за образования антител против металлопротеиназы [2].

Согласно опубликованным данным, смертность от ОНМК, возникшего в период беременности, остается значительно высокой и достигает 20,4%, даже несмотря на существенный прогресс, который произошел в неврологии и нейрохирургии за последние десятилетия [35]. Публикации последних лет демонстрируют положительный эффект внутривенного применения препаратов тканевого активатора плазминогена (tPA) (рекомбинантного) и механической тромбэктомии при установлении ишемического инсульта (и призывают к более решительному использованию визуализирующих методов диагностики (МРТ и КТ) у беременных и родильниц с подозрением на нарушение мозгового кровообращения [58, 166, 167, 168, 169, 170].

Авторы подчеркивают, что беременность не должна быть противопоказанием для механической тромбэктомии у тщательно отобранных пациентов [171, 172, 173, 174]. Раннее распознавание и ведение являются неотъемлемой частью снижения заболеваемости и смертности, связанных с инсультом во время беременности [22, 175, 176].

Для повышения эффективности профилактики инсультов в период гестации и в послеродовом периоде клиницистам необходимо углублённое понимание патофизиологических механизмов тромбообразования, специфичных для беременности, а также реализация комплексного междисциплинарного подхода к ведению данной категории пациенток. Применяемые в настоящее время стандартные алгоритмы обследования беременных женщин не обеспечивают надёжной прогностической оценки риска развития инсульта. Существенная доля пациенток, у которых впоследствии реализуются цереброваскулярные осложнения, не имеет клинически выраженных признаков повышенного риска. Данное обстоятельство указывает на возможность существования латентной тромботической предрасположенности, патогенетические механизмы которой остаются недостаточно изученными и требуют дальнейших исследований [112].

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДЫ, ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Описание исследования

**Тип исследования:** наблюдательное клинико-эпидемиологическое исследование с интервенцией комбинированного дизайна, включающего ретроспективный и проспективный этапы с формированием групп сравнения.

**Исследуемая популяция:** в исследование были включены женщины репродуктивного возраста от 18 до 40 лет, находившиеся под наблюдением и проходившие комплексное клинико-лабораторное обследование в период с 2015 по 2020 гг. на клинических базах кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава Российской Федерации. Клинические базы исследования: Перинатальный центр ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Перинатальный центр ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края, а также медицинские организации ООО «Современные диагностические технологии» (г. Краснодар) и ООО «Медицинский женский центр» (г. Москва).

**Метод выборки:** сплошное включение пациенток, соответствующих установленным критериям включения и не имеющих критериев исключения, по мере их обращения.

Диссертационное исследование было выполнено в рамках научного исследования кафедры «Региональные аспекты здоровья семьи жителей Краснодарского края» (2015-2019 г.г.), регистрационный номер НИОКР АААА-А16-116022610067-6 от 26.02.2016.

## 2.2. Дизайн исследования

Дизайн исследования одобрен независимым этическим комитетом (НЭК) ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России: протокол заседания НЭК по проведению научных исследований с участием человека в качестве объекта исследования №13 от 05.11.2015 года.

Для достижения поставленных цели и задач исследование было реализовано поэтапно и включало два последовательно выполненных блока: ретроспективный и проспективный.

В рамках первого, ретроспективного этапа, проведён анализ 50 историй болезни и индивидуальных карт беременных пациенток, перенёсших ОНМК в период гестации либо в перипартальном периоде. Изучению подвергалась медицинская документация женщин с отягощённым цереброваскулярным анамнезом, которые составили I группу исследования (n=50).

С учётом времени возникновения острого сосудистого события пациентки I группы были стратифицированы на две подгруппы: в подгруппу IA (n=23) включены женщины, перенёсшие ОНМК во время беременности или в послеродовом периоде; подгруппу IB (n=27) составили пациентки, у которых эпизод ОНМК имел место в интергенетическом интервале.

Контрольная II группа (n=30) была сформирована на основании анализа историй течения беременности у клинически здоровых женщин, отобранных методом сплошной слепой выборки.

На втором, проспективном этапе исследования проведено обследование 75 женщин, распределённых на две группы. Основную группу (1 группа) составили 45 пациенток с перенесённым в анамнезе ОНМК, обратившихся за медицинской помощью на этапе прегравидарной подготовки или в ранние сроки беременности, а также женщины, отнесённые к группе высокого риска развития ОНМК в соответствии с прогностической моделью, разработанной на первом этапе исследования. Контрольную 2 группу составили 30 соматически здоровых беременных, наблюдение за которыми осуществлялось с ранних сроков

беременности. Пациентки 1 группы в зависимости от метода прегравидарной подготовки и ведения беременности, составили две подгруппы: в подгруппу IA (n=19) были включены пациентки, у которых прегравидарная подготовка и ведение беременности осуществлялись в соответствии с рекомендациями врача-невролога и включали назначение низкомолекулярных гепаринов (НМГ) в профилактическом режиме - эноксапарина натрия в дозе 0,4 мл подкожно один раз в сутки, а также ацетилсалициловой кислоты (АСК) в дозе 100 мг в сутки (из расчёта 1-5 мг/кг массы тела) [177].

Подгруппу IB (n=26) составили пациентки, которым на этапе прегравидарной подготовки и в период ведения беременности, помимо терапии НМГ и АСК, дополнительно назначались препараты фолиевой кислоты в высокой дозе (фолацин 5 мг в сутки), а также витаминные комплексы, содержащие витамины группы В (Мульти-табс В-комплекс).

Дизайн исследования представлен на рисунках 1 и 2.



Рисунок 1 – дизайн I (ретроспективного этапа исследования)

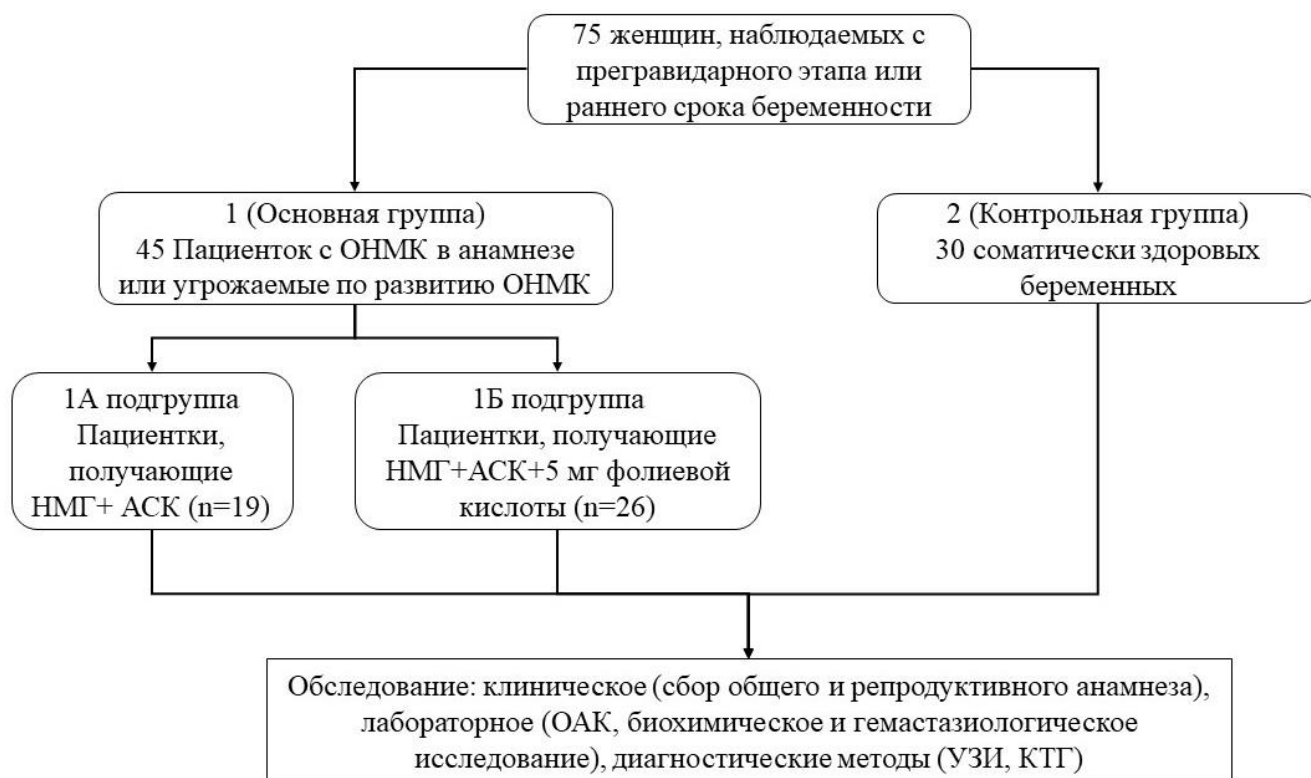


Рисунок 2 – дизайн II (проспективного этапа исследования)

### 2.3. Критерии включения и исключения пациенток в исследование

#### Критерии включения:

Женщины репродуктивного возраста от 18 до 40 лет, беременные либо на этапе её планирования; наличие в анамнезе цереброваскулярного события, включая острое нарушение мозгового кровообращения или инсульт, перенесённое как до наступления беременности, так и в период гестации либо перипартального этапа; получение письменного информированного добровольного согласия пациентки на участие в исследовании [178].

#### Критериями исключения:

Состояния, при которых пролонгирование беременности противопоказано вследствие высокого материнского и перинатального риска: тяжёлые формы экстрагенитальной патологии, включая хроническую почечную недостаточность с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин, выраженную печёночную недостаточность, артериальную гипертензию, резистентную к медикаментозной коррекции, декомпенсированные пороки сердца, сердечную недостаточность,

тяжёлые психические расстройства, активные формы туберкулёза, злокачественные новообразования, а также иные соматические заболевания, способные существенно ухудшить прогноз беременности. Пациентки, состояние или поведенческие особенности которых могли препятствовать соблюдению протокола исследования, в том числе злоупотребление алкоголем, приём запрещённых препаратов, наркотическая зависимость, а также тяжёлые формы невротических расстройств [179, 180]. Заболевания и клинические состояния, наличие которых могло ограничивать возможность проведения профилактической терапии либо приводить к искажённой интерпретации её эффективности и безопасности: кровотечения и иные геморрагические проявления или состояния с высоким риском их развития, связанные с нарушениями системы гемостаза (за исключением синдрома диссеминированного внутрисосудистого свёртывания), тромбоцитопения неясного генеза с уровнем тромбоцитов менее 100/мкл, гепарин-индуцированная тромбоцитопения в анамнезе, заболевания, течение которых ассоциировано с кровотечениями (в том числе язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки), травматические повреждения центральной нервной системы, нейрохирургические вмешательства, септический эндокардит, а также индивидуальная гиперчувствительность к лекарственным препаратам, предусмотренным протоколом исследования.

Обследование включённых в исследование пациенток проводилось с использованием комплекса клиничко-лабораторных методов, направленных на оценку состояния системы гемостаза. Лабораторные исследования выполнялись в специализированных подразделениях на базе кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава Российской Федерации, а также в лаборатории гемостаза ООО «Медицинский женский центр» (г. Москва).

## 2.4. Методы исследования

Обследование включённых в исследование пациенток проводилось с применением совокупности клинических, лабораторных и инструментальных методов. В ходе работы выполнялся углублённый анализ анамнестических данных, предусматривающий оценку образа жизни, условий труда и быта, а также выявление сопутствующей соматической патологии, включая состояния, которые могли играть роль в формировании и реализации механизмов нарушения церебрального кровообращения. Оценивался репродуктивный анамнез, включая характеристики менструальной функции и детородной функции. Особое внимание при сборе анамнеза уделялось уточнению личного и семейного тромботического анамнеза, клинических форм и особенностей течения нарушений мозгового кровообращения, а также результатам инструментальных методов диагностики, подтверждающих цереброваскулярную патологию. Наблюдение пациенток с острым нарушением мозгового кровообращения осуществлялось с привлечением смежных специалистов по показаниям, включая невролога, терапевта, кардиолога, нейрохирурга и сосудистого хирурга.

Лабораторный этап исследования предусматривал проведение стандартных клиничко-лабораторных тестов, включая клинический и биохимический анализы крови, а также расширенное гемостазиологическое обследование с выполнением коагулограммы и тромбоэластографии, что позволило осуществить комплексную оценку функционального состояния системы гемостаза. Дополнительно всем пациенткам выполнялся общий анализ мочи и бактериологическое исследование с целью выявления возможных инфекционно-воспалительных очагов.

Оценка внутриутробного состояния плода и динамики его развития осуществлялась с использованием инструментальных методов исследования. Применялось ультразвуковое исследование с доплерометрическим анализом маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотоков (ультразвуковые системы Aloka-650, Япония; Siemens Sonoline G40), а также кардиотокографическое мониторирование с использованием фетального

монитора Sonicaid® Team (Oxford Medical) [181]. Обследования проводились в сроки, предусмотренные действующими клиническими протоколами ведения беременности, а при наличии клинических показаний — с увеличением кратности наблюдения.

При необходимости в диагностический алгоритм включались дополнительные методы обследования, показания к применению которых определялись в ходе междисциплинарных консультаций с профильными специалистами.

#### **2.4.1. Методы исследования системы гемостаза**

Оценка функционального состояния системы гемостаза проводилась на основании исследования венозной крови, забор которой осуществлялся из интактной периферической вены методом стандартной венепункции с использованием сухой стерильной иглы. Кровь отбирали в пробирки, содержащие 3,8% раствор цитрата натрия, при соблюдении общепринятого соотношения кровь–антикоагулянт 9:1. С целью получения плазменных фракций образцы подвергались центрифугированию: для получения плазмы, богатой тромбоцитами, центрифугирование выполняли в течение 5 минут при скорости 1000 об/мин, для получения безтромбоцитарной плазмы - в течение 10 минут при скорости 3000 об/мин при температуре 20-24°C [182].

1. Функциональная активность протеина С определялась коагулометрическим методом с применением коммерческих тест-систем «Парус»-тест (ООО «Технология-Стандарт», Барнаул, Россия) на автоматическом коагулометре START 4 (Stago, Франция) [30].

2. Уровень D-димера оценивали с использованием полуколичественного метода усиленного латексного иммуноанализа (latex-enhanced immunoassay) с применением набора реагентов TechnoELISA D-Dimer Latex [30].

3. Концентрация гомоцистеина в сыворотке крови определялась методом иммуноферментного анализа на автоматическом анализаторе ANTOS 2020 (США)

с использованием реактивов Axis® (Axis-Shield AS, Норвегия). Степень выраженности гипергомоцистеинемии классифицировали следующим образом: лёгкая - при уровне 11-30 мкмоль/л, среднетяжёлая – 31-100 мкмоль/л, тяжёлая - свыше 100 мкмоль/л [30].

4. Диагностика антифосфолипидного синдрома (АФС) проводилась в соответствии с рекомендациями Международного общества по тромбозам и гемостазу. В рамках исследования определяли клинически значимые (критериальные) антифосфолипидные антитела (АФА), включая волчаночный антикоагулянт (ВА) (изотипы IgG и/или IgM), антитела к  $\beta$ 2-гликопротеину I (IgG, IgM) и антитела к кардиолипину (IgG, IgM). Дополнительно осуществлялось выявление некритериальных АФА - антител к протромбину и аннексину V [30].

Исследование ВА проводилось в соответствии с многоэтапным диагностическим алгоритмом и включало скрининговые, коррекционные и подтверждающие тесты. В отдельных клинических ситуациях диагностический протокол дополнялся четвёртым этапом, направленным на исключение альтернативных причин нарушений коагуляции, в том числе дефицита отдельных факторов свёртывания крови. Определение антифосфолипидных антител к кардиолипину,  $\beta$ 2-гликопротеину I, протромбину и аннексину V (изотипы IgG и IgM) выполнялось методом твердофазного иммуноферментного анализа ELISA с использованием наборов Stago Asserachrom APA [177].

5. Активность металлопротеиназы ADAMTS-13 и уровень её ингибитора определяли методом иммуноферментного анализа ELISA.

6. Генетические формы тромбофилии выявлялись методом полимеразной цепной реакции. В анализ включали определение мутации фактора V Leiden, полиморфизма гена протромбина G20210A, а также полиморфизма гена ингибитора активатора плазминогена PAI-1 (675 4G/5G).

## 2.5. Методы статистического анализа

Для статистической обработки полученных данных использовались программы Microsoft® Excel® и пакет прикладных статистических программ Statistica (StatSoft Inc., США), что обеспечивало корректность математических расчётов, возможность проведения многомерного анализа и адекватную визуализацию результатов [183].

Для количественных показателей рассчитывались параметры описательной статистики, включая среднее арифметическое и стандартное отклонение ( $M \pm \sigma$ ), медиану ( $Me$ ), а также минимальные и максимальные значения с указанием диапазона вариации [182]. Качественные и категориальные признаки представлялись в виде абсолютных значений и относительных частот (%).

Сравнительный анализ количественных показателей между группами и подгруппами осуществлялся с использованием двустороннего t-критерия Стьюдента. Результаты сравнения представлялись с указанием соответствующих значений  $p$ . Анализ различий между долями (%) в независимых выборках также проводился с использованием параметрических статистических методов. Уровень статистической значимости различий во всех случаях оценивался при  $p < 0,05$ .

Для оценки взаимосвязей между изучаемыми признаками и принадлежностью пациенток к исследуемым группам применялся корреляционный анализ с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена ( $R$ ). Сила корреляционных связей интерпретировалась в соответствии с общепринятыми критериями (слабая, умеренная, высокая корреляция).

Особое место в статистической обработке данных занимало математическое моделирование с применением методов искусственных нейронных сетей. Для прогнозирования риска развития нарушений мозгового кровообращения была использована модель многослойного персептрона (MLP). Исходная выборка была случайным образом разделена на обучающую, контрольную и тестовую подвыборки, что позволило минимизировать риск переобучения модели и объективно оценить её прогностические характеристики. Обучение нейронной

сети осуществлялось с применением алгоритма BFGS, в качестве функции ошибки использовалась сумма квадратов отклонений (SOS). Эффективность модели оценивалась по показателям точности классификации, чувствительности, специфичности, а также с использованием ROC-анализа.

Диагностическая и прогностическая значимость разработанной нейросетевой модели оценивалась посредством построения ROC-кривой с расчётом площади под кривой (AUC), что позволило количественно охарактеризовать её дискриминирующую способность и клиническую применимость при прогнозировании риска ОНМК у женщин в период беременности.

Во всех статистических анализах применялась двусторонняя проверка гипотез, а уровень статистической значимости принимался равным  $p < 0,05$ .

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1. Ретроспективный анализ течения беременности и послеродового периода у пациенток с острым нарушением мозгового кровообращения

#### 3.1.1. Ведущие факторы риска развития острого нарушения мозгового кровообращения

В рамках реализации ретроспективного этапа исследования, предусмотренного его дизайном, была проведена оценка факторов, ассоциированных с риском развития инсульта, а также осложнённого течения беременности и родов у пациенток с нарушениями мозгового кровообращения, с целью выявления клиничко-анамнестических предикторов неблагоприятных исходов. В анализ включались случаи ОНМК, подтверждённые данными инструментально-диагностических исследований либо патолого-анатомического заключения, и охватывающие как ишемический вариант, представленный артериальным тромбозом, так и венозно-застойный вариант, включающий тромбоз мозговых вен и венозных синусов. Следует отметить, что ишемический тип ОНМК регистрировался чаще по сравнению с венозно-застойным, однако статистически значимых различий между подгруппами I группы (n=50) по типу цереброваскулярного события выявлено не было ( $p>0,05$ ). В целом в основной группе ишемический инсульт диагностирован у 58,0% пациенток (n=29), тогда как венозно-застойный вариант ОНМК был установлен у 42,0% женщин (n=21). В связи с отсутствием достоверных различий между подгруппами по типу ОНМК дальнейший анализ проводился в отношении всей основной группы с акцентом на наличие тромботических событий в анамнезе. Установлено, что у 12,0% пациенток (n=6) течение заболевания носило рецидивирующий характер. При этом у 8,0% женщин (n=4) в анамнезе отмечались венозные тромбозы, в 4,0% случаев (n=2) выявлялись артериальные тромбозы иной локализации. Кроме того, у одной пациентки (2,0%) в анамнезе был зафиксирован инфаркт селезёнки, а ещё

у одной (2,0%) - тромбоз артерий сетчатки. У 2 пациенток (4,0%) тромботический процесс имел смешанный характер и включал как артериальные, так и венозные тромбозы.

На I этапе проанализировали истории болезни двух групп: I группа (n=50) с ОНМК в анамнезе, которая была представлена двумя подгруппами (IA, n=23 и IB, n=27) и II группа (n=30) условно здоровые беременные (таблица 1) [146].

Таблица 1 – Сравнение объективных и анамнестических данных в группах

Показатель	I группа, n=50 M±m Me, [25%;75%]	II группа, n=30 M±m, Me, [25%;75%]	p=
Возраст, лет	32,38±2,47 32,0, [30,0;34,0]	27,7±2,55 28,0, [26,0;29,0]	0,000009
Рост, см	167,34±2,85 168,0, [166,0;169,0]	168,83±2,15 169,0, [167,0;170,0]	0,031
Вес, кг	78,28±7,87 78,5, [71,0;83,0]	65,37±3,09 66,0, [64,0;67,0]	0,000
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,93±3,0 27,1, [25,4;30,5]	22,7±1,32 22,6, [22,0;23,3]	0,000
Менархе, лет	12,5±1,05 12,0, [12,0;13,0]	13,03±0,93 13,0, [12,0;14,0]	0,025
Длительность менструации, дней	5,02±1,68 5,0, [4,0;6,0]	5,2±1,06 5,0, [4,0;6,0]	0,551
Длительность МЦ, дней	27,68±2,11 28,0, [26,0;29,0]	29,27±1,51 29,0, [28,0;30,0]	0,0004
Половая жизнь, лет	18,58±2,16 18,0, [17,0;20,0]	18,93±1,68 19,0, [18,0;20,0]	0,264
Беременностей всего	2,38±1,1 2,0, [1,0;3,0]	1,97±1,16 2,0, [1,0;2,0]	0,077
Роды	1,32±0,51 1,0, [1,0;2,0]	1,4±0,62 1,0, [1,0;2,0]	0,831
В том числе ПР	0,76±0,56 1,0, [0;1,0]	0,17±0,46 0, [0;0]	0,00004
В том числе КС	0,38±0,53 0, [0;1,0]	0,33±0,66 0, [0;0]	0,022
Артифициальные аборты	0,24±0,43 0, [0;0]	0,37±0,67 0, [0;1,0]	0,709
Самоаборты/замершие беременности	0,7±0,86 0, [0;1,0]	0,2±0,48 0, [0;0]	0,019
Потеря плода во II триместре	0,24±0,43 0, [0;0]	0 0, [0;0]	0,074
Потеря плода в III триместре	0,20±0,40 0, [0;0]	0 0, [0;0]	0,137
Внематочная беременность	0,08±0,27 0, [0;0]	0,03±0,18 0, [0;0]	0,732

Анализ данных продемонстрировал достоверную разницу в возрасте между I и II группами (рисунок 3),  $p=0,000009$  [184].

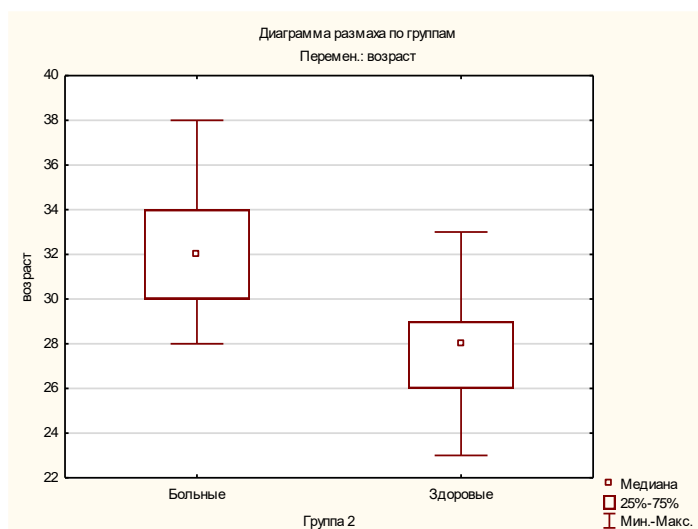


Рисунок 3 – Сравнение I и II групп по возрасту (лет)

Статистический анализ показал, что возраст не отличался между подгруппами IA и IB ( $p=0,713$ ).

Однако, существенная разница в возрасте была выявлена между подгруппой IA и группой II ( $p=0,00004$ ), а также между подгруппой IB и группой II ( $p=0,000$ ), что подтверждается данными, представленными на рисунке 4.

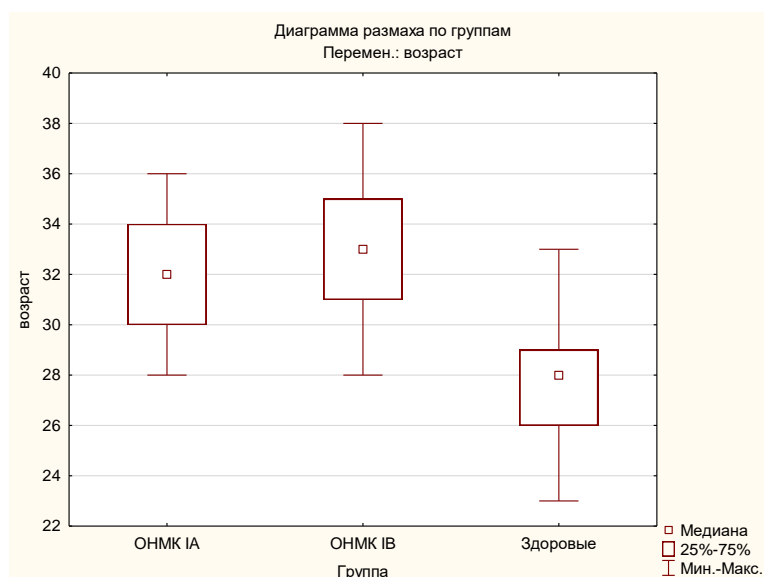


Рисунок 4 – Сравнение пациентов по возрасту (лет): IA, IB подгруппы и II группа

Минимальный возраст в группе с ОНМК составил 28 лет, а в группе здоровых беременных 23 года, при максимальном возрасте соответственно 38 лет

и 33 года. Прослеживается связь возраста с группами обследования. Все обследованные беременные во II группе были в возрасте ранней репродукции, в отличие от беременных с ОНМК, что подтверждается умеренной корреляцией Спирмена:  $R=-0,547$ .

Получена достоверная разница при сравнении показателей веса ( $p=0,000$ ) и роста ( $p=0,031$ ) обследованных беременных I и II групп (рисунок 5).

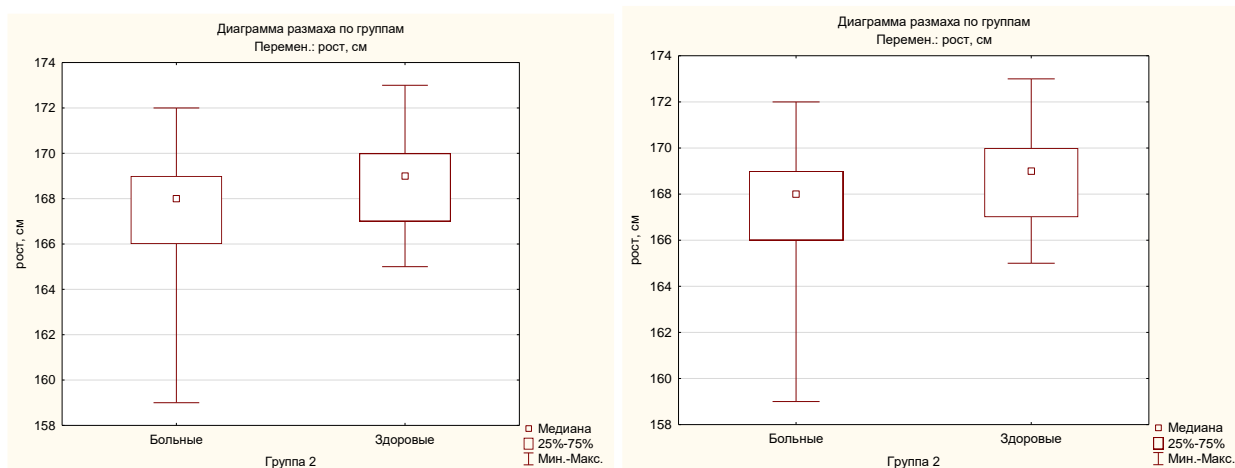


Рисунок 5 – Сравнение I и II групп по росту (см) и весу (кг)

Анализ показал, что между подгруппами отсутствовала статистическая разница в показателях и веса, и роста (рисунок 6). Не было обнаружено статистически значимых различий в росте между подгруппой IA и II группой ( $p=0,325$ ) и подгруппой IB и II группой ( $p=0,119$ ). Однако отмечалось значительное различие в показателях веса между подгруппой IA и II группой ( $p=0,000$ ) и подгруппой IB и II группой ( $p=0,000$ ), в то время как не было обнаружено статистически значимых различий между подгруппами IA и IB ( $p=1,0$ ).

В соответствии с разницей в росте и весе, выявлены значимые отличия ( $p=0,000$ ) в показателях индекса массы тела (ИМТ) (рисунок 7) между I и II группами. При сравнении показателя ИМТ между подгруппами I группы статистической разницы не выявлено ( $p=0,933$ ), выявлены значимые отличия между подгруппой IA и II группой ( $p=0,000$ ) и подгруппой IB и II группой ( $p=0,000$ ) (рисунок 8).

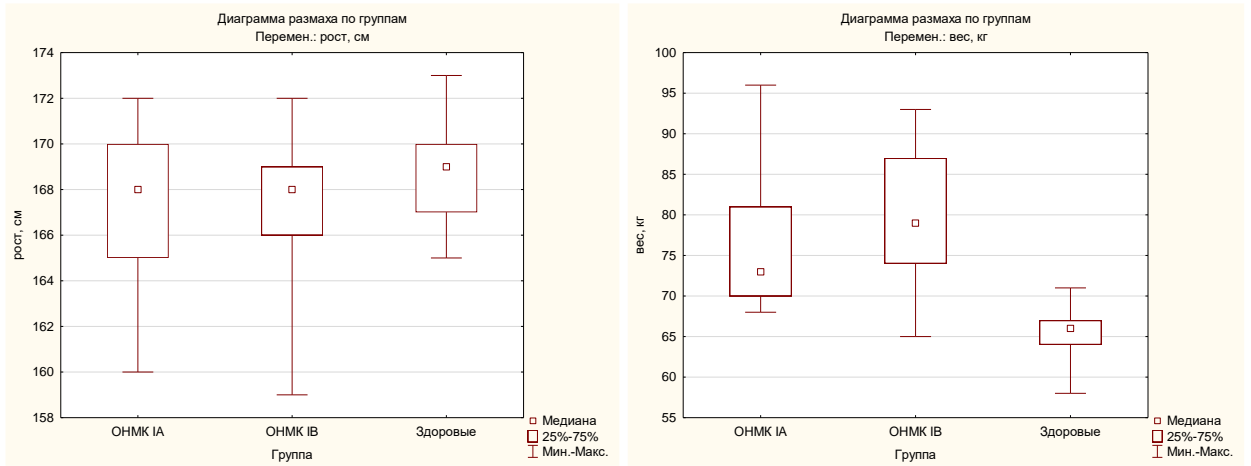


Рисунок 6 - Сравнение роста (см) и веса (кг) между подгруппами I группы и II группой

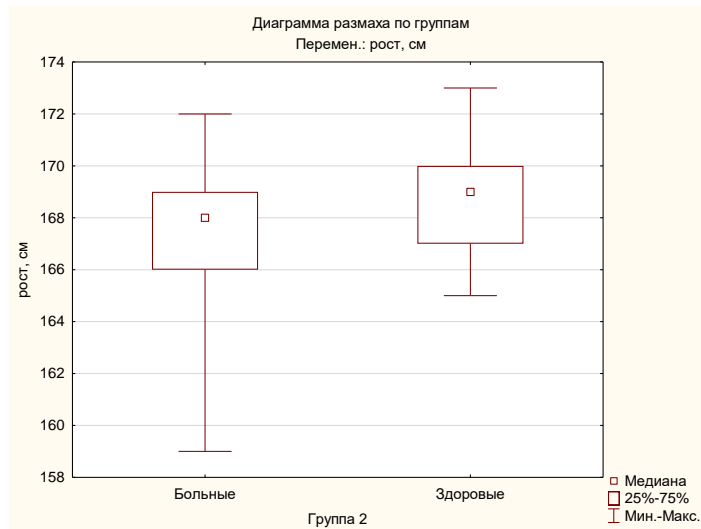


Рисунок 7 – Показатели ИМТ (кг/м<sup>2</sup>) в группах сравнения

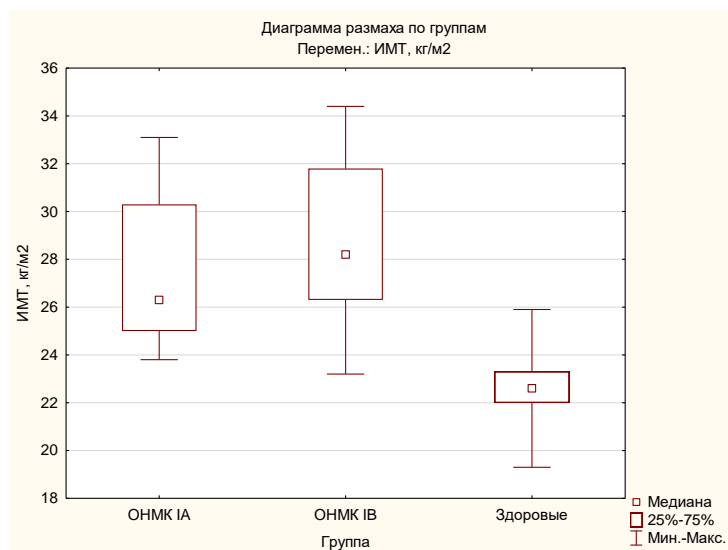


Рисунок 8 – Показатели ИМТ (кг/м<sup>2</sup>) в IA, IB подгруппах и во II группе

Таким образом, между группами имеются значимые отличия в возрасте и ИМТ: беременные с ОНМК в анамнезе были достоверно старше здоровых беременных и имели избыточную массу тела или ожирение: максимальный вес в группе беременных с ОНМК составил 96,0 кг, а в группе условно здоровых беременных 76,0 кг.

В I группе нормальный уровень ИМТ был только у 7 беременных (14,0%) в отличие от II группы, в которой нормальный ИМТ был у 28 беременных (93,33%); избыточный вес соответственно у 28 (56,0%) и у 2 (6,67%) и ожирение было только в I группе у 15 беременных (30,0%). Корреляция Спирмена между группами и ИМТ была умеренной:  $R=-0,654$  (таблица 2).

Таблица 2 – Сравнение показателей ИМТ в исследуемых группах

ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	I группа, n=50		II группа, n=30		p
	абс	%	Абс	%	
18,5-24,9	7	14,0	28	93,33	0,000
25,0-29,9	28	56,0	2	6,67	0,000
30,0 и выше	15	30,0	0	0	0,000

Более раннее менархе (таблица 1) также было в I группе при значимом отличии от II группы ( $p=0,025$ ). Минимальный возраст менархе в I группе составил 11 лет, во II группе – 12 лет (рисунок 9).

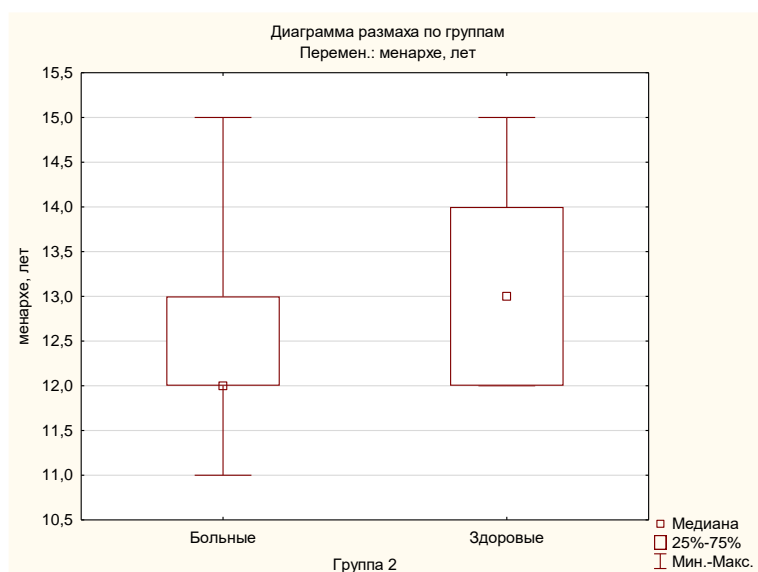


Рисунок 9 – Сравнение возраста менархе (лет) в I и II группах

Начало менструаций в 11 лет относится к категории раннего начала менструальной функции, что оказалось характерным для перенесших ОНМК. Корреляция возрастом менархе с группами была умеренной ( $R=0,297$ ). Статистический анализ показал, что возраст менархе не отличался между подгруппами IA и IB ( $p=0,775$ ), а также между подгруппой IB и группой II ( $p=0,485$ ).

Однако, между подгруппой IA и группой II наблюдалась значимая разница в возрасте менархе ( $p=0,038$ ), что подтверждается данными, представленными на рисунке 10 и в таблице 3 [146].

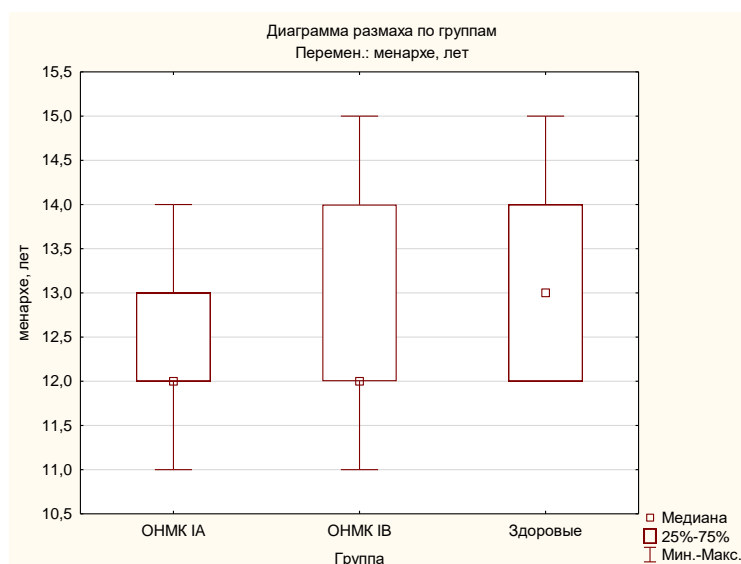


Рисунок 10 – Возраст менархе (лет) в IA, IB подгруппах и во II группе

Длительность менструаций в I и II группах (таблица 1) статистически не отличалась ( $p=0,551$ ). Статистический анализ показал, что длительность менструального цикла не отличалась между подгруппами IA и IB ( $p=0,524$ ), что подтверждается данными, представленными в таблице 3 [185].

Однако, между I и II группами наблюдалась достоверная разница в длительности менструального цикла ( $p=0,0004$ ) (рисунок 11). Корреляция между длительностью менструального цикла и группами была умеренной ( $R=0,390$ ). Статистически значимых различий между подгруппами не обнаружено, за исключением сравнения IA подгруппы с II группой ( $p=0,004$ ) и IB подгруппы с II группой ( $p=0,013$ ) (таблица 3, рисунок 12).

Таблица 3 – Характеристика репродуктивной функции в подгруппах

Показатель	I группа, n=50 M±m Me, [25%;75%]		II группа, n=30 M±m Me, [25%;75%]	p
	IA подгруппа, n=23	IB подгруппа, n=27	3	
	1	2	3	
Менархе, лет	12,3±0,88 12,0 [12,0;13,0]	12,67±1,18 12,0 [12,0;14,0]	13,03±0,93 13,0 [12,0;14,0]	p <sup>1-3</sup> =0,038 p <sup>2-3</sup> =0,485 p <sup>1-2</sup> =0,775
Менструация, дни	4,7±1,69 5,0 [3,0;6,0]	5,3±1,66 5,0 [4,0;7,0]	5,2±1,06 5,0 [4,0;6,0]	p <sup>1-3</sup> =0,632 p <sup>2-3</sup> =1,0 p <sup>1-2</sup> =0,524
МЦ, дни	27,52±1,78 28,0 [26,0;28,0]	27,81±2,39 28,0 [26,0;29,0]	29,27±1,51 29,0 [28,0;30,0]	p <sup>1-3</sup> =0,004 p <sup>2-3</sup> =0,013 p <sup>1-2</sup> =1,0
Половая жизнь, лет	18,17±1,95 18,0 [17,0;19,0]	18,93±2,3 19,0 [17,0;21,0]	18,93±1,68 19,0 [18,0;20,0]	p <sup>1-3</sup> =0,28 p <sup>2-3</sup> =1,0 p <sup>1-2</sup> =0,537
Беременностей всего	2,3±1,02 2,0 [1,0;3,0]	2,44±1,19 2,0 [1,0;3,0]	1,97±1,16 2,0 [1,0;2,0]	p <sup>1-3</sup> =0,542 p <sup>2-3</sup> =0,286 p <sup>1-2</sup> =1,0
Родов всего	1,3±0,56 1,0 [1,0;2,0]	1,33±0,48 1,0 [1,0;2,0]	1,4±0,62 1,0 [1,0;2,0]	p <sup>1-3</sup> =1,0 p <sup>2-3</sup> =1,0 p <sup>1-2</sup> =1,0
В том числе ПР	0,83±0,58 1,0 [1;1,0]	0,7±0,54 1,0 [0;1,0]	0,17±0,46 0 [0;0]	p <sup>1-3</sup> =0,001 p <sup>2-3</sup> =0,003 p <sup>1-2</sup> =1,0
В том числе КС	0,35±0,49 0 [0;1,0]	0,41±0,57 0 [0;1,0]	0,33±0,66 0 [0;0]	p <sup>1-3</sup> =1,0 p <sup>2-3</sup> =1,0 p <sup>1-2</sup> =1,0
Артифициальные аборты	0,22±0,42 0 [0;0]	0,26±0,45 0 [0;1,0]	0,37±0,67 0 [0;1,0]	p <sup>1-3</sup> =1,0 p <sup>2-3</sup> =1,0 p <sup>1-2</sup> =1,0
Самоаборты / Замершие б-ти	0,61±0,84 0 [0;1,0]	0,78±0,89 0 [0;2,0]	0,2±0,48 0 [0;0]	p <sup>1-3</sup> =0,291 p <sup>2-3</sup> =0,063 p <sup>1-2</sup> =1,0
Потеря плода во II триместре	0,22±0,42 0 [0;0]	0,26±0,45 0 [0;1,0]	0 0 [0;0]	p <sup>1-3</sup> =0,531 p <sup>2-3</sup> =0,278 p <sup>1-2</sup> =1,0
Потеря плода в III триместре	0,22±0,42 0 [0;0]	0,19±0,40 0 [0;0]	0 0 [0;0]	p <sup>1-3</sup> =0,531 p <sup>2-3</sup> =0,689 p <sup>1-2</sup> =1,0
Внематочная беременность	0,09±0,29 0 [0;0]	0,07±0,27 0 [0;0]	0,03±0,18 0 [0;0]	p <sup>1-3</sup> =1,0 p <sup>2-3</sup> =1,0 p <sup>1-2</sup> =1,0

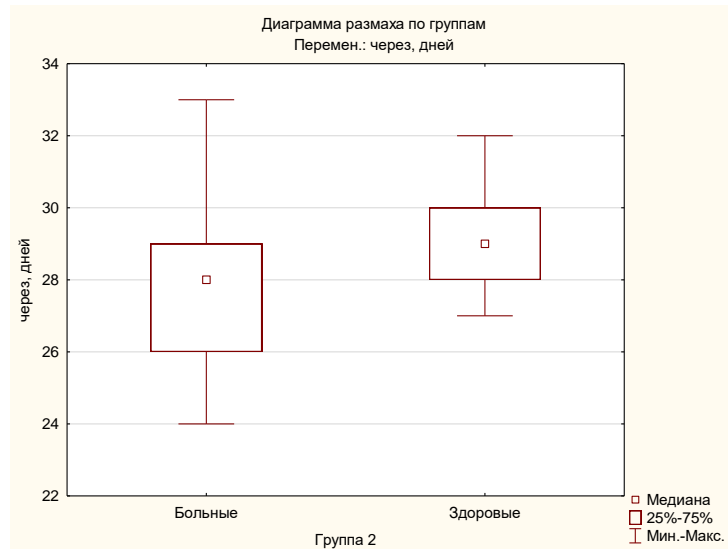


Рисунок 11 – Сравнение длительности МЦ (дни) между группами

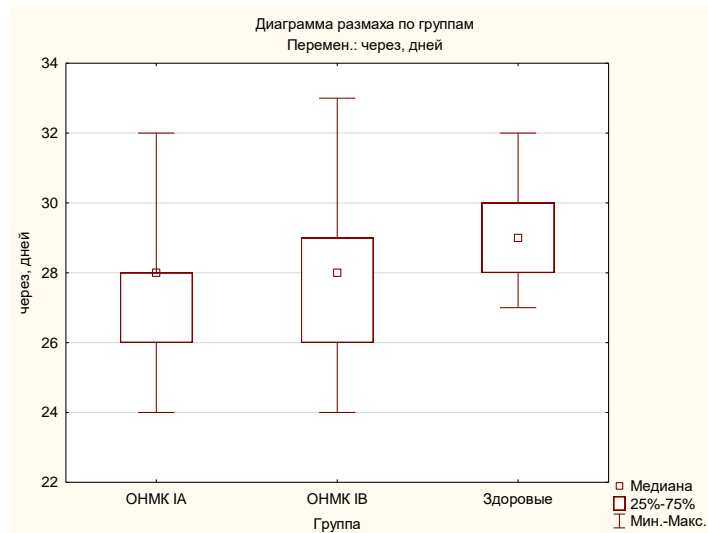


Рисунок 12 – Длительность МЦ (дни) в IA, IB подгруппах и во II группе

Менструации болезненные были в I группе у 6 беременных (12,0%) и во II группе у 4-х (13,33%),  $p=0,864$ , регулярные соответственно у 42 (84,0%) и у 28 (93,33%),  $p=0,227$ . Как мы видим, различий не выявлено.

Начало половой жизни (ПЖ) в обеих группах не отличалось,  $p=0,264$  (таблица 1, рисунок 13), как не было статистической разницы и между подгруппами I группы,  $p=0,537$  (таблица 3, рисунок 14).

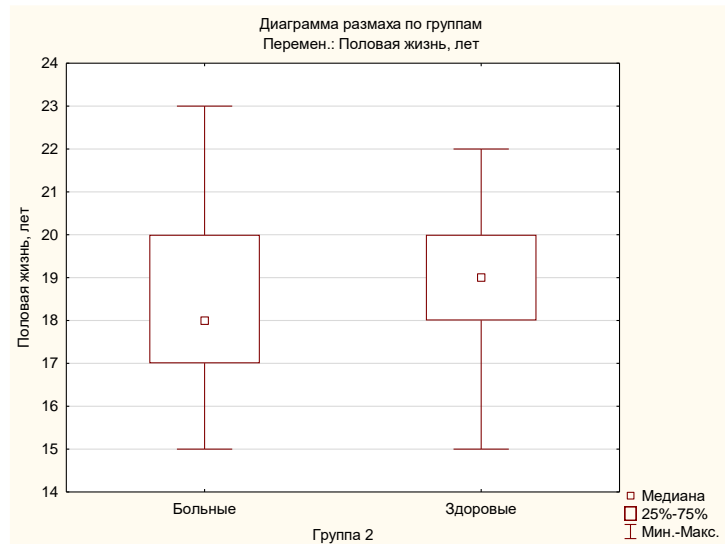


Рисунок 13 – Сравнение начала половой жизни (лет) между I и II группами

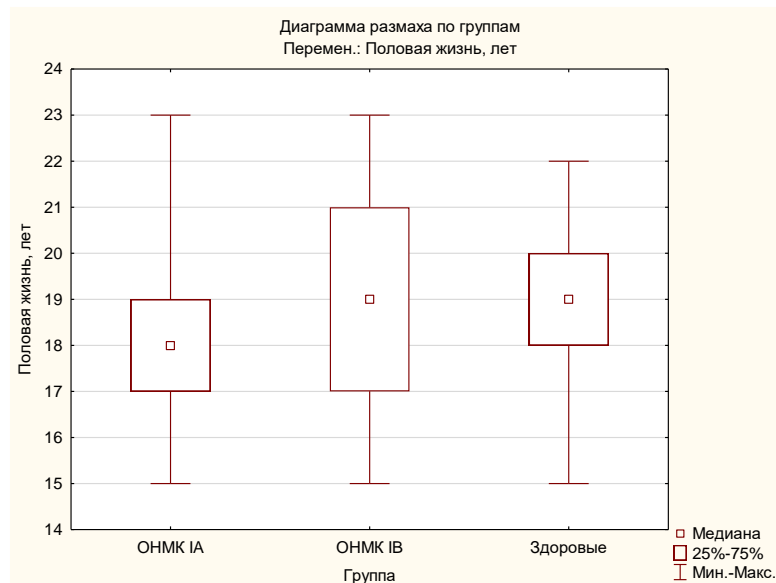


Рисунок 14 – Начало ПЖ (лет) в IA, IB подгруппах и во II группе

Не выявлено статистически значимой разницы между I и II группами в количестве имевшихся в анамнезе беременностей,  $p=0,077$ ; родов,  $p=0,798$  (рисунок 15), искусственных абортов ( $p=0,709$ ), потерь плода во II ( $p=0,074$ ) и III триместрах ( $p=0,137$ ), числе внематочных беременностей ( $0,732$ ). А число преждевременных родов (ПР) и операций кесарева сечения (КС) значительно выше было у беременных с ОНМК, соответственно  $p=0,000003$  и  $p=0,022$  по критерию Вальда-Вольфовица;  $p=0,384$  по критерию Манна-Уитни (рисунок 16).

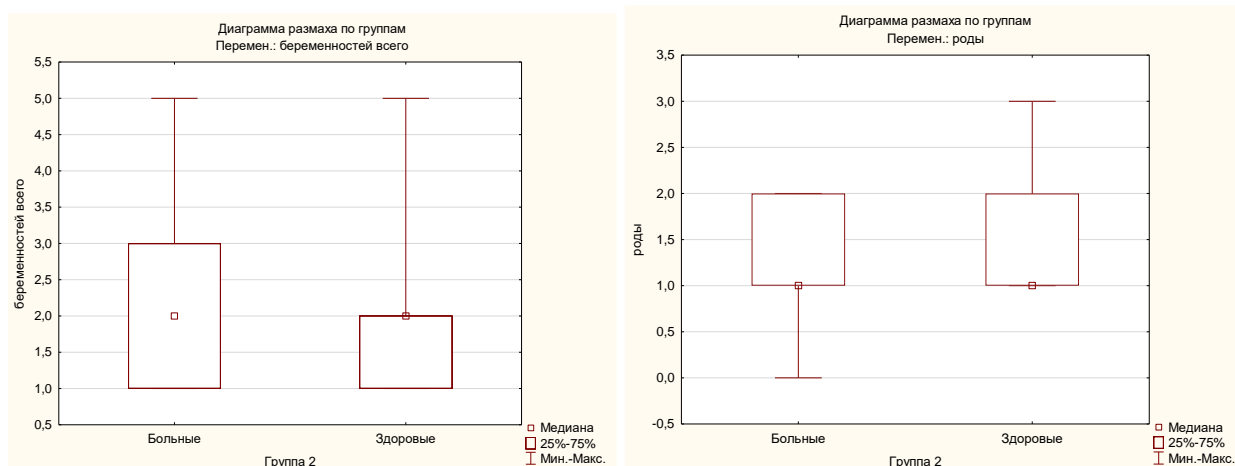


Рисунок 15 – Сравнение количества беременностей и родов между группами

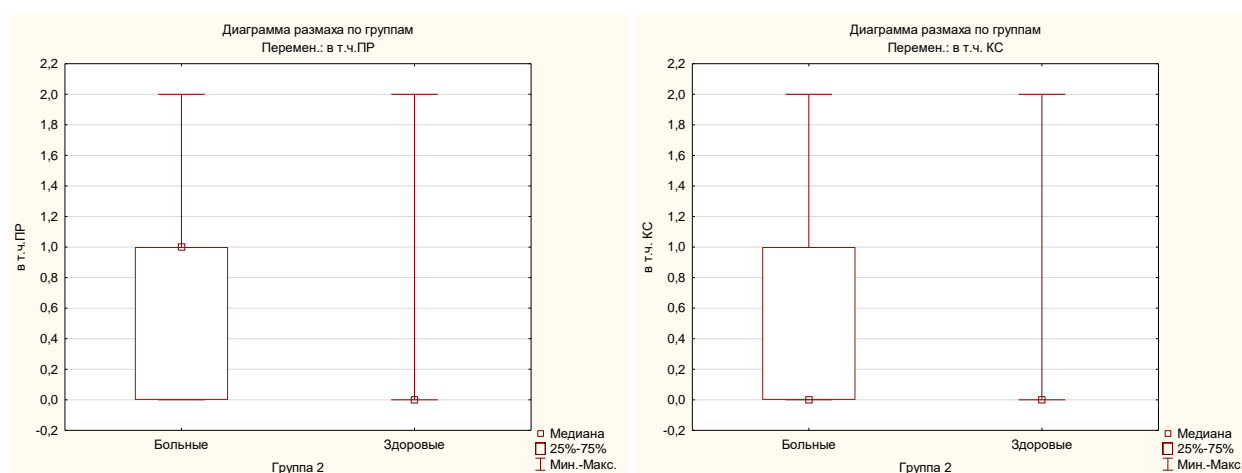


Рисунок 16 – Число ПР (абс. ч.) и операций КС (абс. ч.) в I и II группах

Между подгруппами I группы также не было выявлено отличий в числе беременностей ( $p=1,0$ ), родов ( $p=1,0$ ), в том числе ПР ( $p=1,0$ ), в том числе КС ( $p=1,0$ ), а также проведенных искусственных абортов ( $p=1,0$ ), числе самопроизвольных абортов и замерших беременностей ( $p=1,0$ ), потерях плода во II и III триместрах ( $p=1,0$ ).

Анализ показал умеренную корреляцию между I и II группами по количеству самопроизвольных абортов и замерших беременностей в анамнезе ( $R=-0,246$ ). При этом, количество самопроизвольных абортов и замерших беременностей значительно отличалось между группами ( $p=0,019$ ) (таблица 1, рисунок 17). Умеренная корреляция достигнута по количеству потерь плода во втором ( $R=-0,269$ ) и третьем триместрах ( $R=-0,278$ ).

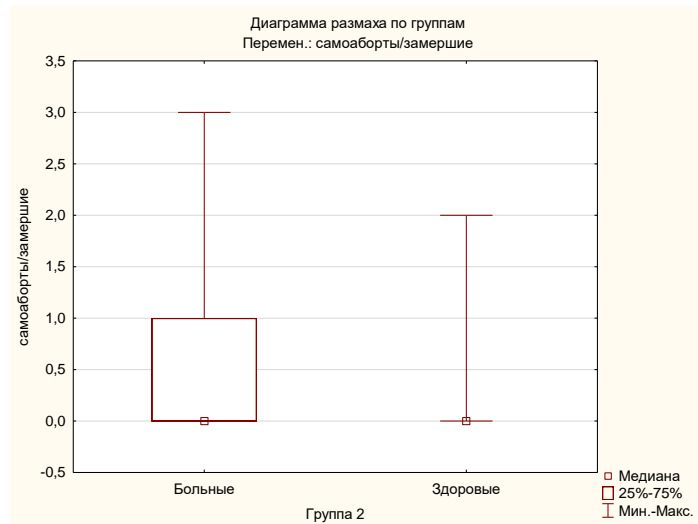


Рисунок 17 – Сравнение числа самопроизвольных абортов и замерших беременностей между I и II группами

Поскольку критерием распределения пациенток по группам являлось наличие эпизода ОНМК, данное осложнение регистрировалось исключительно у пациенток I группы. В подгруппе женщин, перенёсших ОНМК в период беременности и в перипартальном периоде, показатель составил  $17,56 \pm 13,8$ ; медиана - 26,5; межквартильный размах - [3,0; 30] (рисунок 18). У остальных пациенток I группы эпизоды ОНМК имели место в интергенетическом интервале. Таким образом, установлено, что подавляющее большинство пациенток I группы перенесли ОНМК в период гестации либо после родов, что подтверждается высокой степенью корреляционной связи ( $R=0,870$ ).

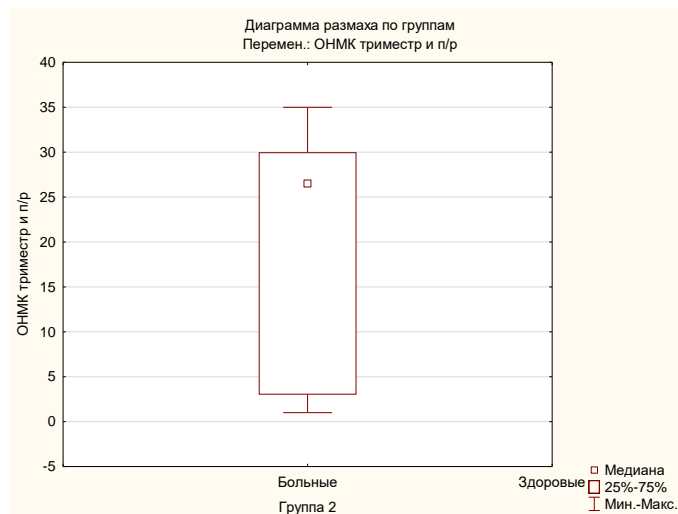


Рисунок 18 – Частота ОНМК во время беременности/перипартальном периоде в I группе

Не менее значимыми оказались корреляции между группами с уровнем образования: высшее ( $R=0,561$ ) и среднее ( $R=0,405$ ), что подчеркивает влияние образования на развитие ОНМК. Выявлена значимая разница в образовании между I и II группами, что показано в таблице 4.

Таблица 4 – Образование в I и II группах обследования

Образование	I группа, n=50		II группа, n=30		p
	Абс	%	абс	%	
Высшее	39	78,0	4	13,33	0,000
Среднее специальное	9	18,0	14	46,67	0,006
Среднее	2	4,0	12	40,0	0,00002

В I группе высшее образование имели 39 беременных (78,0%), а во II-ой – 4 пациентки (13,33%). Беременные II группы чаще имели среднее специальное образование – 14 женщин (46,67%) и среднее – 12 пациенток (40,0%). Таким образом, высшее образование, по всей видимости, влияет на развитие ОНМК. Анализ образования в подгруппах I группы показал: между подгруппами IA и IB отсутствует разница в числе пациенток с высшим образованием: соответственно 18 (78,26%) и 21 (77,78%); среднеспециальным – 4 (17,39%) и 5 (18,52%) и средним – 1 (4,35%) и 1 (3,7%).

Характер профессии также умеренно коррелировал с группами:  $R=0,468$ , оказывая негативное влияние на развитие сосудистых осложнений (таблица 5). Среди беременных I группы 15 пациенток (30,0%) являлись руководителями разного уровня и 27 (54,0%) были служащими, а 8 (16,0%) домохозяйками. Во II группе в основном были домохозяйки – 20 беременных (66,67%), служащие – 6 (20,0%) и рабочие – 4 (13,33%), руководители среди обследованных II группы отсутствовали.

Таблица 5 – Анализ профессиональной деятельности в I и II группах

Профессия	I группа, n=50		II группа, n=30		p
	Абс	%	абс	%	
Руководитель	15	30,0	0	0	0,000
Служащая	27	54,0	6	20,0	0,000
Рабочая	0	0	4	13,33	0,00002
Домохозяйка	8	16,0	20	66,67	0,000

Проведенный анализ показал, что в IA подгруппе было 7 руководителей (30,43%) и в подгруппе IB 8 (29,63%), служащих соответственно 12-ть (52,17%) и 15-ть (55,56%); домохозяек 4 (17,39%) и 4 (14,81%), рабочих вовсе не было. Нами сделан вывод, что профессия влияет на возникновение ОНМК, но не влияет на время возникновения эпизода ОНМК.

В обеих группах семейный статус был одинаковым: в I группе замужем были 43 пациентки (86,0%) и во II группе – 26 (86,67%), при отсутствии статистической разницы. Группы также не отличались по курению беременных: в I группе курили 4 беременные (8,0%) и во II группе 2 беременные (6,67%). Низкая корреляция Спирмена ( $R=0,172$ ) выявлена между группами при выяснении вопроса: курит партнер или нет. В I группе курило 15 партнеров беременных (30,0%) и во II группе 4 (13,33%). Несмотря на низкую корреляцию Спирмена и отсутствие значимой разницы, между группами, практически в три раза чаще курили партнеры беременных с ОНМК.

Между подгруппами I группы также не выявлено значимой разницы между замужними: в IA они составили 20 человек (86,96%) и в IB 23-и (85,19%); курящими пациентками 2-е (8,7%) и 2-е (7,41%) соответственно; курящими партнерами 7-мь (30,43%) и 8-мь (29,63%) соответственно.

### **3.1.2. Соматические факторы риска острого нарушения мозгового кровообращения**

Изучена частота экстрагенитальной патологии в группах I и II (таблица 6). Выявлена значимая разница между частотой заболеваний ССС,  $p=0,003$ ; частотой

дисплазии соединительной ткани (клинические проявления): в I группе таких беременных было 12-ть (24,0%) и во II группе 2-е (6,67%), при значимой разнице,  $p=0,049$  и числом страдающих антифосфолипидным синдромом (АФС) - шестеро (12,0%) пациенток было только в I группе (таблица 6). Особо отличались пациентки I и II групп по числу пациенток с избыточным весом: в I группе таких было 28 (56,0%) и во II группе 2 (6,67%),  $p=0,000$  и ожирением: в I группе 15-ть (30,0%) и во II группе пациенток с ожирением не было ( $p=0,000$ ), что показано в таблице 6 [146].

Таблица 6 – Частота экстрагенитальной патологии в I и II группах

Патология	I группа, n=50		II группа, n=30		p
	абс	%	абс	%	
Мигрень	3	6,0	0	0	0,176
ДБСТ с поражением сосудов	2	4,0	0	0	0,273
ССС	30	60,0	8	26,67	0,003
Дыхания	7	14,0	3	10,0	0,606
Костно-мышечная	3	6,0	3	10,0	0,517
Эндокринопатии	14	28,0	7	23,33	0,651
Избыточный вес	28	56,0	2	6,67	0,000
Ожирение	15	30,0	0	0	0,000
Анемии	14	28,0	7	23,33	0,651
ЖКТ	12	24,0	5	16,67	0,444
ИМВП	14	28,0	6	20,0	0,430
Кожи	10	20,0	2	6,67	0,109
ДСТ клинически	12	24,0	2	6,67	0,049
АФС	6	12,0	0	0	0,049

Не выявлено особых отличий в частоте заболеваний дыхательной системы: в I группе таких беременных было 7 (14,0%) и во II группе 3 (10,0%),  $p=0,606$ . Также не выявлено отличий в частоте заболеваний костно-мышечной системы: в I группе таких беременных было 3 (6,0%) и во II группе также 3 (10,0%),  $p=0,517$ ; эндокринной патологии: в I группе их было 14-ть (28,0%) и во II группе 7-мь (23,33%),  $p=0,651$ ; частоте анемии: в I группе таких беременных было 14-ть (28,0%) и во II группе 7-мь (23,33%),  $p=0,651$ ; заболеваний желудочно кишечного тракта (ЖКТ): в I группе их было 12-ть (24,0%) и во II группе 5-ть (16,67%),  $p=0,444$ ; инфекций мочевыводящих путей (ИМВП): в I группе - 14 (28,0%) и во II

группе 6 (20,0%),  $p=0,430$ ; заболеваний кожи: в I группе таких беременных было 10-ть (20,0%) и во II группе 2-е (6,67%),  $p=0,109$ .

У пациенток с ОНМК в анамнезе до беременности по критериям деления на подгруппы (IV подгруппа) не было связи острых сосудистых событий с гестацией, поэтому наибольшему анализу мы подвергли исследование экстрагенитальных заболеваний. Между подгруппами статистической разницы в частоте экстрагенитальной патологии не выявлено. Наиболее часто встречались заболевания ССС: в IA подгруппе у 15-ти (65,22%) и в IV подгруппе у 15-ти (55,56%); эндокринопатии: в IA подгруппе у 5-х (21,74%) и в IV подгруппе у 9-х (33,33%); анемии: в IA подгруппе у 7-х (30,43%) и в IV подгруппе у 7-х (25,93%); заболевания ЖКТ: в IA подгруппе у 6-х (26,09%) и в IV подгруппе у 6-х (22,22%); ИМВП: в IA подгруппе у 7-х (30,43%) и в IV подгруппе у 7-х (25,93%); заболевания кожи: в IA подгруппе у 5-х (21,74%) и в IV подгруппе у 5-х (18,52%); дисплазия соединительной ткани (ДСТ) клинические проявления: в IA подгруппе у 6-х (26,09%) и в IV подгруппе у 6-х (22,22%).

Относительно АФС: в IA подгруппе пациенток с АФС было 2-е (8,7%) и в IV подгруппе – 4-ро (14,81%), без значимой разницы. Определена низкая корреляция между группами и АФС ( $R= -0,155$ ). Мигрень у 3-х беременных (6,0%) и диффузные болезни соединительной ткани (ДБСТ) с поражением сосудов у 2-х (4,0%) были только в I группе. Низкая корреляция определена для дисплазии соединительной ткани (клинические ее проявления):  $R=0,215$ .

Заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) значимо чаще были в I группе (30 беременных – 60,0%), чем во II-ой (8 беременных – 26,67%),  $p=0,003$  (таблица 7). Значимые отличия выявлены между I и II группами в частоте имеющейся артериальной гипертензии (АГ): в I группе таких пациенток было 6 (12,0%) женщин, а во II-ой группе и вовсе не было,  $p=0,049$  (таблица 7). Обращает на себя внимание умеренная корреляция пациенток I группы с имеющимися наследственными нарушениями мозгового кровообращения (НМК):  $R=0,282$  и заболеваниями ССС:  $R=0,323$ , а также с нарушениями сердечного ритма:  $R=0,259$ .

При этом пороки сердца ( $R = -0,093$ ) и артериальная гипертензия ( $R = -0,100$ ) имели низкую корреляцию.

Проведенный анализ заболеваний ССС показал, что в I группе были следующие заболевания: миокардит у 3-х (6,0%), пороки сердца у 5-ти (10,0%), митральный стеноз у 2-х (4,0%), открытое овальное окно (ООО) у 1-ой (2,0%), дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) у 1-ой (2,0%), искусственный клапан сердца у 1-ой (2,0%), нарушение сердечного ритма у 3-х (6,0%), артериальная гипертензия (АГ) у 6-ти (12,0%), которые статистически не отличались от II группы (таблица 7).

Таблица 7 – Заболевания ССС в I и II группах

Заболевание ССС	I группа, n=50		II группа, n=30		p
	абс	%	абс	%	
Всего	30	60,0	8	26,67	0,004
Миокардит	3	6,0	1	3,33	0,602
Пороки сердца	5	10,0	1	3,33	0,279
ПМК	0	0	1	3,33	0,199
Митральный стеноз	2	4,0	0	0	0,273
ООО	1	2,0	0	0	0,442
ДМЖП оперированный	1	2,0	0	0	0,442
Искусственный клапан сердца	1	2,0	0	0	0,442
Нарушение сердечного ритма	3	6,0	0	0	0,176
АГ	6	12,0	0	0	0,049
ВСД	2	4,0	3	10,0	0,289
Аномалии строения сосудов ВББ	1	2,0	1	3,33	0,716
Варикозная болезнь вен	3	6,0	1	3,33	0,602

Отклонения в анатомии сосудов вертебро-базилярного бассейна были в обеих группах: в I-ой у одной пациентки (2,0%) и во II-ой у одной (3,33%); варикозная болезнь вен соответственно у 3-х (6,0%) и у 1-ой (3,33%) беременной. Анализ заболеваний ССС не показал статистической разницы между подгруппами I группы (IA и IB) ни по одному из вышеперечисленных заболеваний.

### 3.1.3. Наследственная предрасположенность развития острого нарушения мозгового кровообращения

В рамках настоящего исследования приоритетное внимание было уделено оценке наследственных факторов, потенциально определяющих склонность к тромботическим осложнениям [113]. С этой целью проведён углублённый анализ семейного анамнеза обследованных пациенток с акцентом на выявление у родственников первой степени родства эпизодов артериальных и венозных тромбозов, а также заболеваний, ассоциированных с нарушениями системы гемостаза.

Наследственные нарушения мозгового кровообращения (НМК) в 6 раз чаще были выявлены в I группе – у 24 беременных (48,0%), во II группе таких пациенток было 4 (13,33%),  $p=0,002$  (рисунок 19).

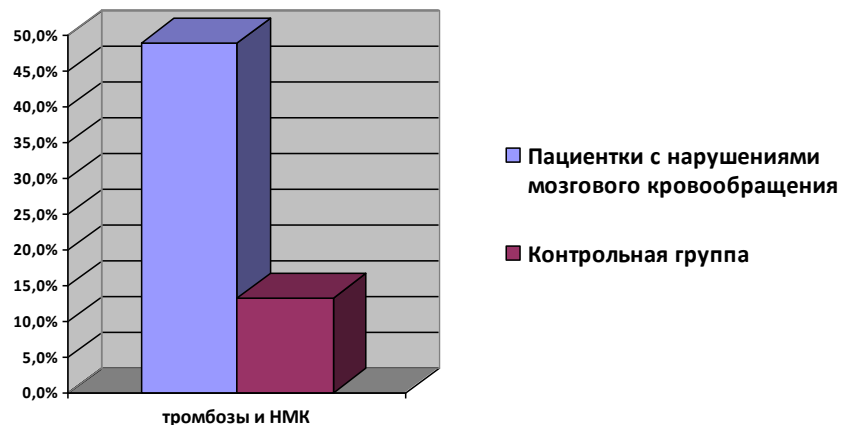


Рисунок 19 - Отягощенный семейный тромботический анамнез

В подгруппе IA НМК были у 10 беременных (43,48%) и в подгруппе IB у 14-ти (51,85%) при отсутствии статистической разницы. Следует отметить, что в нашем исследовании не было выявлено достоверных различий между подгруппами IA и IB ( $p>0,05$ ), (рисунок 19).

Проведённый анализ показал, что в I группе у 23 пациенток было зарегистрировано в общей сложности 24 эпизода нарушений мозгового кровообращения, ассоциированных с гестационным периодом. Частота развития

ОНМК была сопоставлена со сроками беременности, что позволило выявить выраженную зависимость времени манифестации инсульта от гестационного возраста. Наибольшее число цереброваскулярных событий приходилось на III триместр беременности - у 10 женщин (43,5% случаев). В I триместре ОНМК были диагностированы у 4 пациенток подгруппы IA (17,4%), при этом у одной из них инсульт развился после прерывания беременности. Во II триместре нарушения мозгового кровообращения выявлены у 4 пациенток (17,4%). В послеродовом периоде инсульт был зарегистрирован у 6 родильниц (26,1%). Следует отметить, что у одной пациентки в послеродовом периоде произошло повторное ОНМК после перенесённого инсульта в I триместре настоящей беременности.

Детальный анализ случаев ОНМК, развившихся в послеродовом периоде, был проведён у 6 пациенток подгруппы IA. Установлено, что подавляющее большинство родильниц - 5 из 6 (83,3%) были родоразрешены путём операции кесарева сечения [179]. В одном наблюдении оперативное родоразрешение выполнено в экстренном порядке на фоне тяжёлого течения преэклампсии; у четырёх пациенток кесарево сечение проведено планово. У одной пациентки (16,7%) с антенатальной гибелью плода инсульт развился после индуцированных родов. В ещё одном случае (16,7%) ОНМК возник на 30-й день послеродового периода после своевременных родов и самостоятельного приёма гормональных контрацептивных препаратов. Интервал времени от момента родоразрешения до развития инсульта варьировал от 7 до 49 дней и в среднем составил  $25,6 \pm 17,9$  дней. В подгруппе IB эпизоды ОНМК не имели связи с беременностью или послеродовым периодом.

Анализ распространённости генетических форм тромбофилии выявил выраженные статистически значимые различия между группами. В I группе генетическая тромбофилия установлена у 42 пациенток, что составило 84,0%, тогда как во II группе данные изменения выявлены лишь у 2 пациенток (6,67%) и были представлены гетерозиготным полиморфизмом гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR). Выявленные различия носили

высокую статистическую значимость ( $p=0,000$ ) (таблица 8) [146]. Мутация V фактора (Лейдена) определялась исключительно в I группе у 6 пациенток (12,0%),  $p=0,049$ . Полиморфизм II фактора (протромбина) также выявлен только у пациенток I группы - у 10 женщин (20,0%),  $p=0,008$ . Полиморфизм гена PAI-1 (ингибитор активатора плазминогена I типа) диагностирован у 17 пациенток I группы (34,0%),  $p=0,0002$ . Дефицит протеина S установлен у 7 беременных I группы (14,0%),  $p=0,032$ ; аналогичная частота выявлена и для дефицита протеина C - у 7 пациенток (14,0%),  $p=0,032$ . Дефицит антитромбина III зарегистрирован у 8 пациенток (16,0%) I группы,  $p=0,021$ . Антифосфолипидный синдром диагностирован у 6 пациенток (12,0%),  $p=0,049$ , а гипергомоцистеинемия - у 15 пациенток (30,0%),  $p=0,001$ .

Таблица 8 – Наследственные тромбофилии в I и II группах

Вид тромбофилии	I группа, n=50		II группа, n=30		P
	абс	%	абс	%	
Всего	42	84,0	2	6,67	0,000
Мутация V фактора (Лейден)	6	12,0	0	0	0,049
II фактор (протромбин)	10	20,0	0	0	0,008
PAI 1	17	34,0	0	0	0,0002
Протеин S	7	14,0	0	0	0,032
Протеин C	7	14,0	0	0	0,032
Антитромбин III	8	16,0	0	0	0,021
Гипергомоцистеинемия	15	30,0	0	0	0,001

Высокая степень корреляции достигнута между I группой и наличием наследственно обусловленных тромбофилий ( $R=0,777$ ). Обнаружена умеренная корреляция в I группе с наличием мутации V фактора (Лейдена) ( $R=0,264$ ), II фактора ( $R=0,278$ ), PAI 1 ( $R= -0,365$ ), протеина S ( $R=0,253$ ) и протеина C ( $R= -0,253$ ), антитромбина III ( $R=0,245$ ) и гипергомоцистеинемии ( $R= -0,372$ ). Между всеми показателями достигнуты значимые отличия (таблица 7). Необходимо отметить, что в IA подгруппе наследственные тромбофилии были у 23 беременных (100%), в IB подгруппе у 19-ти (70,37%).

При рассмотрении подгрупп выявлено, что V фактор (Лейден) в IA подгруппе был у 4-х беременных (17,39%) и в IB подгруппе у 2-х (7,41%); II

фактор (протромбин) у 5-ти (21,74%) в IA подгруппе и у 5-ти (18,52%) в IB подгруппе; PAI 1 у 8-х (34,78%) и у 9-ти (66,67%) соответственно; протеин S у 4-х (17,39%) и у 3-х (11,11%); протеин C у 4-х (17,39%) и у 3-х (11,11%); антитромбин III у четырех в IA подгруппе (17,39%) и у четырех в IB подгруппе (14,81%); гипергомоцистеинемия у 8-х (34,78%) и у 7-х (25,93%) соответственно.

### 3.1.4. Анализ гинекологической патологии в группах исследования

Анализ наличия гинекологической патологии в I и II группах (таблица 9) показал, что между ними имеется значимая разница в частоте распространения синдрома поликистозных яичников (СПЯ): в I группе СПЯ встречался достоверно чаще – у 17 беременных (34,0%) против 3-х (10,0%) во II группе ( $p=0,016$ ). Также чаще в I группе были выявлены цервикальные интраэпителиальные неоплазии (cervical intraepithelial neoplasia – CIN) – у 13 пациенток (26,0%) против 1-ой (3,33%) во II группе ( $p=0,009$ ).

Сравнение частоты воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) не выявило (таблица 9) статистической разницы между I и II группами ( $p=0,250$ ), различия отсутствовали при сравнении частоты бактериального вагиноза ( $p=0,413$ ), вагинита ( $p=0,851$ ), частоте инфекций, передаваемых половым путем (ИППП),  $p=0,135$ ; числе пациентов с миомой матки ( $p=0,448$ ) и эндометриозом ( $p=0,123$ ), а также бесплодием ( $p=0,254$ ).

Таблица 9 – Гинекологические заболевания в I и II группах

Заболевание	I группа, n=50		II группа, n=30		p
	абс	%	абс	%	
ВЗОМТ	16	32,0	6	20,0	0,250
Баквагиноз	16	32,0	7	23,3	0,413
Вагинит	14	28,0	9	30,0	0,851
ИППП	16	32,0	5	16,67	0,135
Миома матки	6	12,0	2	6,67	0,448
Эндометриоз генитальный	12	24,0	3	10,0	0,123
СПЯ	17	34,0	3	10,0	0,016
CIN	13	26,0	1	3,33	0,009
Бесплодие	12	24,0	4	13,33	0,254

Проведенный между подгруппами I группы анализ, не выявил отличий в частоте гинекологической патологии. Таким образом, среди перенесших ОНМК чаще были пациентки с СПЯ, страдающие инсулинорезистентностью, избыточной массой тела и ожирением, а также с различной степенью выраженности CIN. Умеренная корреляция выявлена между группами и СПЯ ( $R = -0,245$ ) и CIN ( $R = -0,296$ ).

### 3.1.5. Течение беременности, родов, перипартального периода

В I и II группах исследования проведён углублённый анализ течения всех предшествующих беременностей (таблица 10). Сопоставление данных акушерского анамнеза продемонстрировало, что у пациенток I группы, имевших в анамнезе инсульты и иные формы нарушений мозгового кровообращения, акушерские осложнения и неблагоприятные исходы гестационного периода встречались достоверно чаще, чем у беременных контрольной группы. Так, в I группе данные нарушения были зарегистрированы у 34 женщин (68,0%), тогда как во II группе - лишь у 5 пациенток (16,7%), при статистически значимом характере выявленных различий ( $p = 0,028$ ).

Таблица 10 – Течение беременности, послеродового периода, состояние плода в I и II группах

Заболевание	I группа, n=50		II группа, n=30		p
	абс	%	абс	%	
Всего	34	68,0	5	16,7	0,028
АГ на фоне беременности	12	24,0	2	6,67	0,049
Угроза прерывания	25	50,0	0	0	0,000
Преэклампсия	6	12,0	3	10,0	0,787
Эклампсия	3	6,0	0	0	0,176
ПОНРП	5	10,0	0	0	0,075
ПРПО	8	16,0	1	3,33	0,085
Кровотечение на фоне беременности	4	8,0	0	0	0,115
ОРВИ	13	26,0	6	20,0	0,547
ИМВП	13	26,0	4	13,33	0,184
ФПН	8	16,0	2	6,67	0,227
ПН	3	6,0	0	0	0,176
ЗРП	5	10,0	0	0	0,075

## Продолжение таблицы 10

Аntenатальная гибель плода	10	20,0	0	0	0,008
Послеродовый эндометрит	4	8,0	0	0	0,115
Субинволюция матки	7	14,0	0	0	0,032
Мастит	4	8,0	0	0	0,115

Особого внимания заслуживают два клинических наблюдения в подгруппе IA, в которых острое нарушение мозгового кровообращения, развившееся в период беременности, завершилось летальным исходом вследствие артериального тромбоза церебральных сосудов. В одном случае (4,0%) летальный исход был зафиксирован у повторнородящей пациентки 35 лет с избыточной массой тела и хронической артериальной гипертензией, у которой течение беременности осложнилось развитием тяжёлой преэклампсии. Акушерский анамнез данной пациентки был отягощён преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты в предыдущую беременность на сроке 20 недель, сопровождавшейся массивным акушерским кровотечением. Эпизод острого нарушения мозгового кровообращения возник на 33-й неделе гестации, в связи с чем было выполнено экстренное оперативное родоразрешение путём кесарева сечения [186]. Несмотря на проведённое лечение, пациентка скончалась на 14-е сутки после операции. По данным патологоанатомического исследования был подтверждён ишемический инсульт в сочетании с массивной тромбоэмболией лёгочной артерии. При углублённом лабораторном обследовании у данной пациентки выявлен гетерозиготный вариант полиморфизма гена протромбина в сочетании с циркуляцией антифосфолипидных антител (АФА) и гипергомоцистеинемией.

Второе наблюдение летального исхода от инсульта было ассоциировано с выраженным снижением активности металлопротеиназы ADAMTS-13, соответствующим тяжёлой форме её дефицита, на фоне высокого титра антител к ADAMTS-13 у пациентки с доношенной беременностью.

АГ во время беременности была в 6 раз чаще в I группе (12 случаев – 24,0%), чем во II группе (2 случая – 6,67%), при значимой разнице,  $p=0,049$ . Преэклампсия (ПЭ) и эклампсия чаще были в I группе, чем во II-ой в 2 и 3 раза

соответственно: в I группе ПЭ была у 6-ти (12,0%) и во II группе у 3-х (10,0%), но статистическая разница достигнута не была,  $p=0,787$  (таблица 10). Примечательно, что у пациенток II группы была диагностирована умеренная преэклампсия в отличие от I группы, где во всех 6-ти зарегистрированных случаях выявлена тяжелая преэклампсия. Необходимо отметить, что 5 случаев тяжелой преэклампсии были в IA подгруппе (21,7%) в отличие от одного случая в IB подгруппе (3,7%),  $p=0,041$ . ПОНРП была только в I группе у 5 пациенток (10,0%),  $p=0,075$ , а преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) у 8 пациенток (16,0%) в I группе и у 1-ой (3,33%) во II группе,  $p=0,085$ . Кровотечение во время беременности были только в I группе у 4-х (8,0%) пациенток,  $p=0,115$ . Угроза выкидыша также была только в I группе у 25 беременных (50,0%),  $p=0,000$ . Оказалось, что частота угрозы выкидыша в подгруппах отличалась: в IA она была у 15 пациенток (65,22%) и в подгруппе IB у 10 (37,04%),  $p=0,048$ . Возможно, что это было обусловлено тем, что в IA подгруппе у всех 23 беременных (100%) были выявлены наследственно обусловленные тромбофилии, а среди пациенток IB подгруппы только у 19 (70,37%),  $p=0,000$ . Во время беременности острые респираторно-вирусные инфекции были у 13-ти (26,0%) пациенток I группы и у 6-ти (20,0%) во II-ой,  $p=0,547$ ; ИМВП у 13 (26,0%) и у 4 (13,33%) соответственно,  $p=0,184$ . В обеих группах была фетоплацентарная недостаточность (ФПН): в I группе у 8-ми (16,0%) и во II группе у 2-х (6,67%) беременных,  $p=0,227$  [177].

Анализ акушерских и перинатальных осложнений показал, что плацентарная недостаточность (ПН) выявлялась исключительно у пациенток I группы и была диагностирована у 3 женщин (6,0%). При этом межгрупповые различия по данному показателю не достигали статистической значимости ( $p=0,176$ ) [177]. Аналогичная тенденция была отмечена в отношении задержки роста плода (ЗРП), которая регистрировалась только в I группе - у 5 пациенток (10,0%), однако полученные различия также не соответствовали критериям статистической значимости ( $p=0,075$ ).

В то же время комбинированное нарушение фетоплацентарного кровотока в сочетании с плацентарной недостаточностью в I группе встречалось существенно чаще и было выявлено у 11 беременных (22,0%), что достоверно превышало аналогичный показатель во II группе - 2 случая (6,67%) ( $p=0,05$ ). Высокая распространённость нарушений маточно-плацентарного и/или фетоплацентарного кровотока (22,0%), задержки роста плода (10,0%), а также преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (ПОНРП) (10,0%) у пациенток I группы сопровождалась значительным увеличением частоты антенатальной гибели плода, которая была зарегистрирована у 10 беременных (20,0%) [179]. Указанные различия по сравнению со II группой носили статистически значимый характер ( $p=0,008$ ).

Субинволюция матки также достоверно чаще выявлялась у пациенток с отягощённым цереброваскулярным анамнезом и регистрировалась исключительно в I группе - в 7 наблюдениях (14,0%) ( $p=0,032$ ).

При сравнительном анализе подгрупп IA и IB значимых различий по частоте осложнений беременности и послеродового периода выявлено не было. Послеродовый эндометрит диагностировался только у пациенток I группы - в 4 случаях (8,0%), при этом межгрупповые различия не достигали уровня статистической значимости ( $p=0,115$ ) (таблица 10).

Корреляционный анализ продемонстрировал преимущественно слабую степень взаимосвязи между принадлежностью к группе и развитием осложнений послеродового периода, включая послеродовый эндометрит ( $R=-0,169$ ), субинволюцию матки ( $R=,203$ ) и мастит ( $R=0,169$ ). Умеренная корреляционная связь установлена для угрозы прерывания беременности ( $R=0,281$ ) и антенатальной гибели плода ( $R=-0,278$ ). Низкая степень корреляции отмечена также для артериальной гипертензии, ассоциированной с беременностью ( $R=0,177$ ), задержки роста плода ( $R=0,220$ ), фетоплацентарной недостаточности ( $R=0,136$ ), эклампсии ( $R=0,108$ ), ПОНРП ( $R=-0,220$ ), преждевременного разрыва плодных оболочек ( $R=-0,142$ ), кровотечений в период беременности ( $R=-0,169$ ) и инфекционно-воспалительных заболеваний мочевыводящих путей ( $R=-0,134$ ).

Таким образом, мы видим более высокую частоту воспалительных процессов в I группе, что приводит к развитию системного воспалительного ответа, сопровождающего беременность, усугубляя прогрессирование эндотелиальной дисфункции.

Особенности течения беременности, описанные выше, привели к различиям в сроке и методах родоразрешения у пациенток из обеих групп. Общее количество оперативных вмешательств было значительно выше в I группе: 38 женщин (76,0%), по сравнению с II группой (контрольной), где оперативное родоразрешение потребовалось 4 женщинам (13,3%),  $p < 0,05$ .

Так, в подгруппе IA оперативное родоразрешение было произведено у 21 беременной (91,3%), причем у 12 беременных (52,2%) было экстренное родоразрешение в связи с жизнеугрожающим состоянием либо самой пациентки, либо плода. В соответствии с тяжелой клинической ситуацией преждевременные роды произошли больше, чем у половины пациенток подгруппы IA – у 13 беременных (56,5%) и своевременно родили 10 пациенток (43,5%), в отличие от подгруппы IB, где родоразрешение было своевременным у 23 беременных (85,2%),  $p = 0,04$ . В подгруппе беременных IB, имеющих ОНМК в анамнезе, кесарево сечение было выполнено у 17 беременных (68,0%), значимо отличаясь от IA подгруппы - кесарево сечение у 21 пациентки (91,3%),  $p = 0,04$ . Большая часть операций в подгруппе IB была произведена в плановом порядке. В подгруппе IA величина кровопотери во время родоразрешения была выше физиологической нормы у 3-х пациенток (13,0%); в подгруппе IB у 1 пациентки (3,7%),  $p < 0,05$ . Во II (контрольной) группе кровотечения отсутствовали.

### **3.1.6. Контрацептивный анамнез**

При анализе методов контрацепции и их использования мы обратили внимание на период времени от отмены гормональной контрацепции до зачатия. В подгруппе IA с ОНМК во время беременности этот период составил  $5,69 \pm 2,21$  месяца, что было значительно меньше, чем в подгруппе IB -  $21,5 \pm 2,65$  месяца

( $p=0,032$ ) и II группе -  $10,57\pm 0,9$  месяца ( $p=0,044$ ). Важно отметить, что количество женщин, использующих гормональную контрацепцию, а также длительность ее применения не отличались значимо между группами. Средняя длительность приема препаратов во всех группах превышала 24 месяца. Таким образом, к факторам риска развития ОНМК во время беременности следует отнести зачатие менее чем через 6 месяцев после отмены гормональной контрацепции.

### 3.1.7. Прогностическая модель

Подгруппы IA и IB по количественным показателям не отличаются друг от друга, но имеется ряд показателей по которым здоровые (II группа) отличаются от больных (I группа). Графическим подтверждением сказанного является диаграмма рассеяния канонических значений, которая построена дискриминантным анализом (рисунок 20).

На диаграмме здоровые люди обозначены ромбиками зеленого цвета, больные подгрупп IA кружочками синего цвета и IB квадратиками красного цвета. На рисунке 20 видна кластерная структура объектов выборки: так ромбики, обозначающие здоровых людей, расположены скученно в левой части плоскости, образуя группы сходных между собою объектов. Квадратики и кружочки, обозначающие больных обеих подгрупп, перемешаны друг с другом, образуя единую группу сходных между собою объектов, то есть больных: диаграмма выделяет только 2 группы однородных объектов – больных и здоровых людей, что полностью подтверждает результаты, полученные критерием Краскела-Уоллиса.

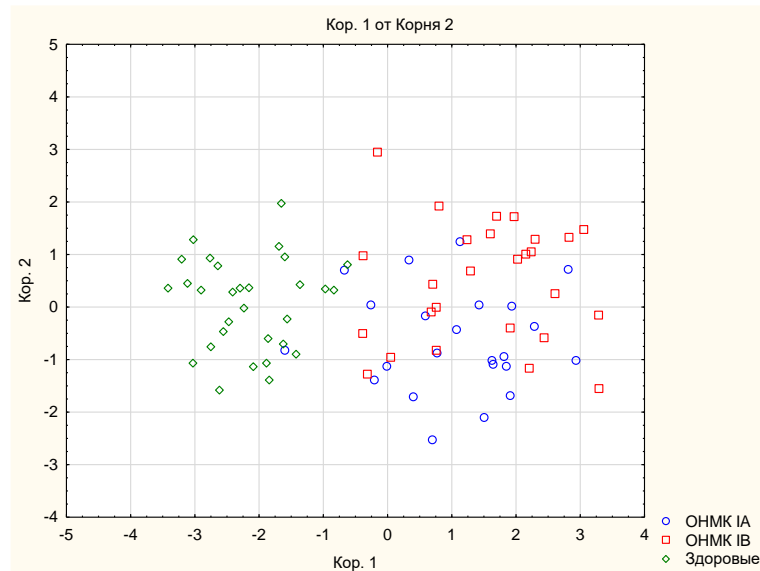


Рисунок 20 – Диаграмма рассеяния канонических значений

С использованием генератора случайных чисел совокупность из 80 обследованных была распределена на три подвыборки: обучающую, включавшую 56 человек, контрольную и тестовую, по 12 человек каждая. Соотношение пациенток с патологией и клинически здоровых лиц в указанных подвыборках составило соответственно 37 и 19 - в обучающей выборке, 7 и 5 - в контрольной, 6 и 6 - в тестовой [187]. Обучающая выборка использовалась для настройки параметров нейронной сети и формирования модели. Контрольная выборка применялась для оценки производительности модели в процессе обучения и предотвращения переобучения. Тестовая выборка была предназначена для проведения финальной валидации с целью оценки способности модели к обобщению и прогнозированию на независимых данных, не задействованных на этапах обучения и промежуточной проверки [146].

Было создано 200 нейронных сетей при помощи программы, из которых была выбрана сеть №169, показавшая лучшие прогностические результаты. Параметры этой сети представлены в таблице 11 [146].

Таблица 11 - Параметры построенной нейронной сети

Номер сети	Топология	Обучающая произв.	Контрольная производительность	Тестовая произв.	Алгоритм обучения	Функция ошибки	Функция активации нейронов скрытого слоя	Функция актив выходного слоя
169	MLP 69-18-2	100,0000	100,0000	91,66667	BFGS 7	SOS	Identity	Tanh

Архитектура используемого двухслойного персептрона представлена во втором столбце модели. Первой характеристикой архитектуры является число входных нейронов, равное 69, которое определяется совокупностью количественных и качественных признаков, включённых в анализ. Входной слой формировался на основе 7 количественных показателей: возраста пациентки, индекса массы тела ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ), возраста менархе, наличия преждевременных родов, самоабортов или замерших беременностей, потери плода во втором и третьем триместрах беременности, а также 30 качественных показателей [146].

Среди анализируемых качественных показателей в исследовании было выделено 29 признаков бинарного типа, регистрируемых по принципу «наличие/отсутствие». К данной группе относились социально-демографические и клинико-anamнестические характеристики, включая уровень образования пациенток и факт курения партнёра. В перечень бинарных переменных также были включены показатели, отражающие наличие сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии, а именно врождённые пороки сердца, артериальная гипертензия, наследственно отягощённый анамнез по нарушениям мозгового кровообращения, заболевания сердечно-сосудистой системы, а также признаки дисплазии соединительной ткани и синдром поликистозных яичников. Существенный блок бинарных параметров составили маркеры врождённой и приобретённой тромбофилии, включающие наличие наследственных форм тромбофилии, мутацию фактора V Leiden, полиморфизм гена протромбина, полиморфизм гена ингибитора активатора плазминогена PAI-1, дефицит протеина

S, протеина C и антитромбина III, а также антифосфолипидный синдром и гипергомоцистеинемию [177].

Кроме того, в анализ были включены гестационно-ассоциированные осложнения, регистрируемые в бинарном формате, такие как артериальная гипертензия, связанная с беременностью, фетоплацентарная недостаточность, эклампсия, задержка роста плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты и преждевременный разрыв плодных оболочек.

Отдельную группу бинарных признаков составили неблагоприятные исходы беременности и осложнения послеродового периода, включая антенатальную гибель плода, кровотечения в период беременности, инфекционно-воспалительные заболевания мочевыводящих путей во время гестации, послеродовый эндометрит, субинволюцию матки и послеродовый мастит.

Один качественный показатель имел категориальный характер (социальный статус: служащая, домохозяйка, рабочая, руководитель) и был представлен в модели с использованием кодирования. Таким образом, суммарное количество входных нейронов составило 69 (7 количественных показателей + 29 бинарных признаков  $\times 2$  + 4 категориальных значения).

Скрытый слой нейронной сети включал 18 нейронов, выходной слой - 2 нейрона, соответствующих классам прогнозируемого исхода. Производительность нейронной сети в обучающей, контрольной и тестовой выборках оценивалась как доля правильно классифицированных наблюдений, выраженная в процентах.

Для обучения модели применялся метод оптимизации BFGS с заданным числом итераций. В качестве функции ошибки использовалась сумма квадратов отклонений (SOS), применяемая для оценки точности предсказаний в процессе обучения. В скрытом слое нейронной сети использовалась функция активации Identity, в выходном слое - гиперболический тангенс (Tanh). Топология нейронной сети представлена на рисунке 21 [146].

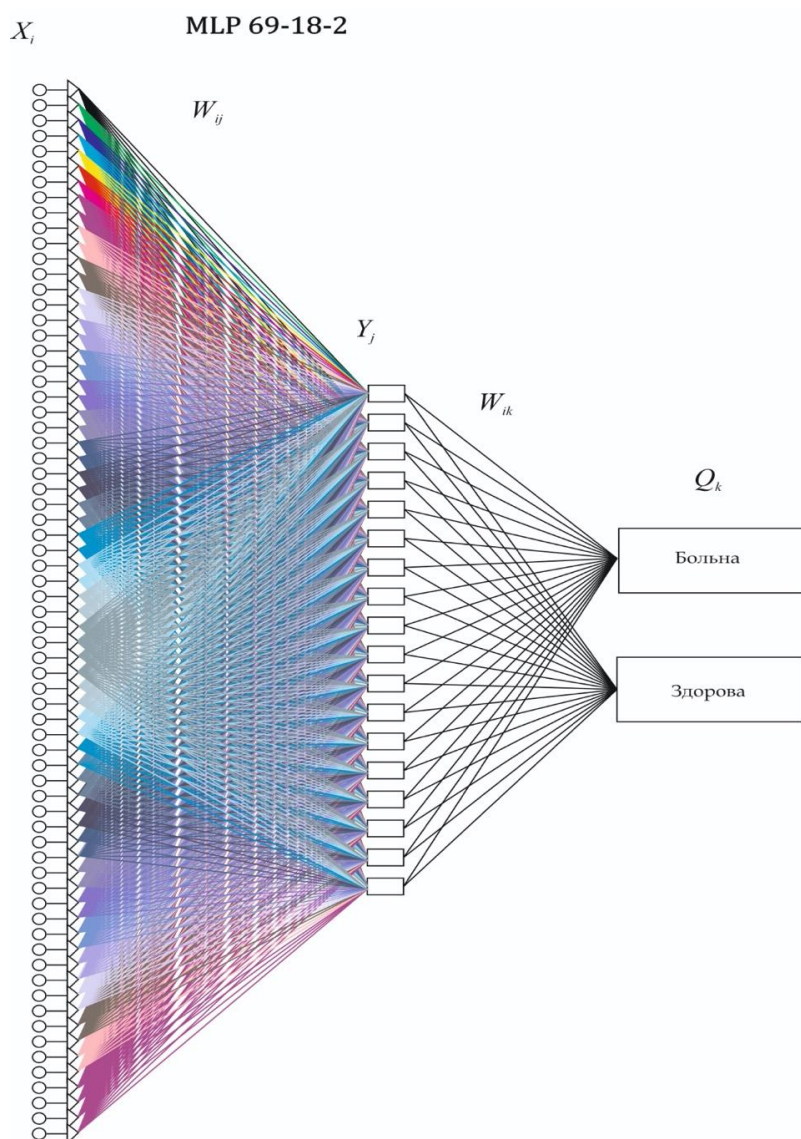


Рисунок 21 – Топология нейронной сети MLP 39-18-2

Нейронная сеть состоит из трех слоев.

Промежуточный слой  $Y_j$  содержит 18 нейронов.

Первый слой  $X_i$  ( $i=9$ ) состоит из 69 нейронов, которые отражают входные данные:

- 7 количественных показателей
- 29 качественных показателей, каждый из которых имеет два значения (да/нет)
- 1 качественный показатель с 4 значениями (служащая, домохозяйка, рабочая, руководитель).

Последний слой  $Q_k$  ( $k=2$ ) состоит из 2 нейронов, которые предсказывают состояние здоровья пациенток (больные/здоровые).

В таблице 12 представлена подробная информация о прогностических возможностях указанной сети по трем выборкам: обучающей, контрольной и тестовой [146].

Таблица 12 - Результаты классификации обучающей, тестовой и контрольной выборок

Обучающая выборка			
	Группа-здоровая	Группа-больна	Группа-All
Total	19	37	56
Correct	19	37	56
Incorrect	0	0	0
Correct (%)	100	100	100
Incorrect (%)	0	0	0
Контрольная выборка			
	Группа-здоровая	Группа-больна	Группа-All
Total	5	7	12
Correct	5	7	12
Incorrect	0	0	0
Correct (%)	100	100	100
Incorrect (%)	0	0	0
Тестовая выборка			
	Группа-здоровая	Группа-больна	Группа-All
Total	6	6	12
Correct	6	5	11
Incorrect	0	1	1
Correct (%)	100	83,3	91,7
Incorrect (%)	0	16,7	8,3

В таблице представлены результаты классификации пациентов нейронной сетью по трем выборкам (обучающей, контрольной и тестовой). Для каждой выборки указано: общее количество пациентов (Total), количество правильно (Correct) и неправильно (Incorrect) классифицированных пациентов в абсолютных значениях и в процентах.

В процессе обучения нейросетевой модели, проведенного на обучающей выборке, включавшей 56 наблюдений (19 клинически здоровых пациенток и 37 пациенток с патологией), была достигнута стопроцентная корректность классификации. Во всех случаях модель верно отнесла наблюдения к соответствующим классам, при этом ошибок классификации не зафиксировано. При валидации модели на контрольной выборке, состоявшей из 12 наблюдений,

включая 5 клинически здоровых женщин и 6 пациенток с патологией, также получены полностью воспроизводимые результаты: все наблюдения были корректно классифицированы, что свидетельствует о стабильности и отсутствии переобучения модели на этапе обучения.

Оценка прогностических свойств нейронной сети на независимой тестовой выборке выявила наличие одной ошибки классификации: одна пациентка с патологией была ошибочно отнесена моделью к группе клинически здоровых. При этом остальные 5 пациенток с патологией и 6 клинически здоровых женщин были распознаны корректно.

В целом, по результатам анализа всех трёх выборок (обучающей, контрольной и тестовой), нейронная сеть допустила одну ошибочную классификацию из 80 наблюдений, что соответствует общей точности модели 98,75% и указывает на высокие диагностические и прогностические характеристики разработанного алгоритма.

Оценка диагностических характеристик нейросетевой модели показала высокую точность её классификационных возможностей. Чувствительность модели, отражающая способность корректно идентифицировать пациенток с патологией, а также специфичность, характеризующая точность распознавания клинически здоровых женщин, в обучающей и контрольной выборках достигли максимальных значений и составили по 100%.

При анализе независимой тестовой выборки чувствительность модели снизилась до 83,3%, что было обусловлено наличием единичного случая ошибочной классификации пациентки с патологией как клинически здоровой, тогда как специфичность при этом сохранялась на уровне 100%, что свидетельствует об отсутствии ложноположительных результатов в данной группе наблюдений.

Графическая оценка прогностических свойств разработанной модели выполнена с использованием ROC-анализа. На рисунке 22 представлена ROC-кривая, построенная для совокупной выборки, включающей 80 наблюдений, которая иллюстрирует соотношение между долей ложноположительных

классификаций по оси абсцисс и долей истинно положительных классификаций по оси ординат. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,98, что позволяет охарактеризовать прогностическую эффективность нейронной сети как высокую и подтверждает её диагностическую значимость [146].

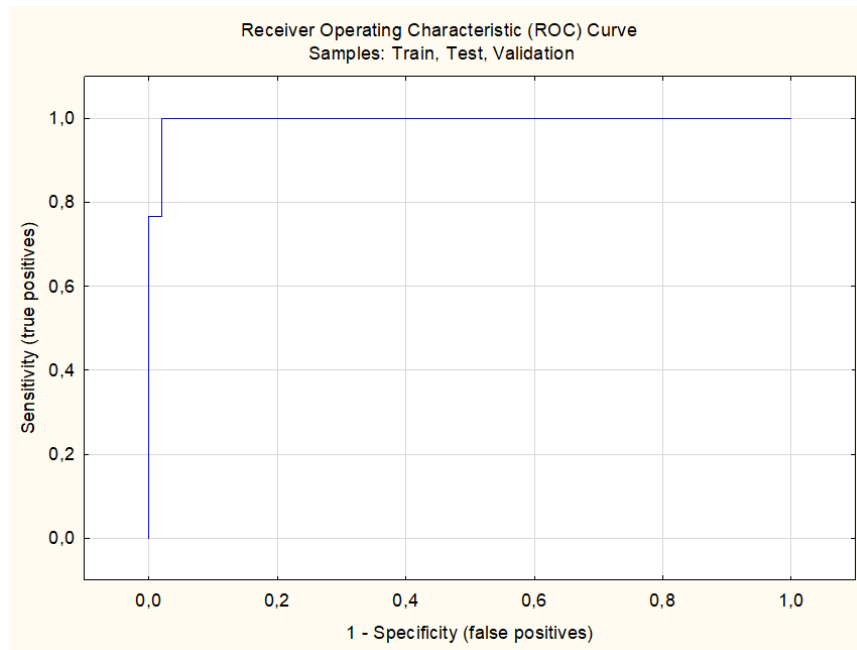


Рисунок 22 – Roc-кривая

На основании разработанной нейросетевой модели было создано специализированное программное приложение в среде программирования Microsoft Visual C# 2015, предназначенное для практического использования. Программный продукт обеспечивает автоматизированную оценку состояния здоровья пациенток с высокой точностью на основании введённых клинико-лабораторных параметров. Интерфейс разработанного приложения представлен на рисунке 23.

Healthy

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОСТРОГО НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ  
НА ПРЕГРАВИДАРНОМ ЭТАПЕ НЕЙРОННЫМИ СЕТЯМИ**

Возраст, лет	<input type="text" value="31"/>	Наследственные НМК	<input type="text" value="да"/>	АГ на фоне 6-ти	<input type="text" value="да"/>
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	<input type="text" value="23,8"/>	Заболевания ССС	<input type="text" value="да"/>	ФПН	<input type="text" value="да"/>
Менархе, лет	<input type="text" value="12"/>	Дисплазия	<input type="text" value="да"/>	Эклампсия	<input type="text" value="да"/>
Преждевременные роды	<input type="text" value="1"/>	СПЯ	<input type="text" value="нет"/>	ЗРП	<input type="text" value="да"/>
Самоаборты/замершие	<input type="text" value="0"/>	Наслед. тромбофилии	<input type="text" value="да"/>	ПОНРП	<input type="text" value="нет"/>
Потеря плода во 2 триместре	<input type="text" value="1"/>	Лейден	<input type="text" value="да"/>	ПРПО	<input type="text" value="нет"/>
Потеря плода в 3 триместре	<input type="text" value="0"/>	II фактор (протромбин)	<input type="text" value="да"/>	Аntenатальная гибель плода	<input type="text" value="нет"/>
Высшее образование	<input type="text" value="да"/>	РАI 1	<input type="text" value="нет"/>	Кровотечение на фоне 6-ти	<input type="text" value="нет"/>
Профессия	<input type="text" value="служашая"/>	Протеин S	<input type="text" value="да"/>	ИМВП во время 6-ти	<input type="text" value="нет"/>
Курящий партнер	<input type="text" value="да"/>	Протеин C	<input type="text" value="нет"/>	Послеродовой эндометрит	<input type="text" value="нет"/>
Пороки сердца	<input type="text" value="нет"/>	Антитромбин III	<input type="text" value="нет"/>	Субинволюция матки	<input type="text" value="да"/>
Артериальная гипертензия	<input type="text" value="нет"/>	АФС	<input type="text" value="нет"/>	Мастит после родов	<input type="text" value="да"/>
		Гипергомоцистеинемия	<input type="text" value="нет"/>		

Результаты прогноза: **Больша**

Рисунок 23 - Окно программного приложения

Данное приложение позволит облегчить процедуру классификации пациенток по клиническим показателям и состоянию здоровья на момент поступления в лечебное учреждение, также может быть использовано медицинским персоналом в повседневной работе.

Таким образом, создание модели прогнозирования ОНМК на прегравидарном этапе, позволит снизить риски повторных эпизодов нарушения мозгового кровообращения и предупредить их развитие в группе пациенток высокого риска.

## 3.2. Прегравидарная программа ведения пациенток

### 3.2.1. Общая характеристика обследованных пациенток

На втором этапе исследования, в соответствии с утверждённым дизайном, проведено проспективное обследование 45 пациенток, составивших I группу. В данную группу были включены женщины, имевшие в анамнезе эпизоды острых

нарушений мозгового кровообращения как в период беременности, так и вне гестации, а также пациентки с высоким уровнем цереброваскулярного риска, определённым на основании прогностической модели, разработанной с применением методов нейронных сетей [146]. В зависимости от особенностей прегравидарной подготовки и тактики ведения беременности пациентки I группы были распределены на две подгруппы:

- Группа 1А (n=19): получали НМГ+АСК на прегравидарном этапе или с ранних сроков беременности.
- Группа 1Б (n=26): получали НМГ+АСК+ витамины группы В в сочетании с 5 мг фолиевой кислоты на прегравидарном этапе или с ранних сроков беременности.

Также проводилось сравнение Группы 1 (1А + 1Б) с Группой контроля (2 группа, n=30) – условно здоровых беременных. В соответствии с дизайном исследования была выделена 3 группа (n=8) – беременные без прегравидарного обследования и подготовки, у которых развилось ОНМК на фоне настоящей беременности.

Проведено сравнение анамнестических данных между 1 и 2 группами. Возраст пациенток 1 группы составил  $30,4 \pm 5,4$  лет и 2-ой –  $28,7 \pm 8,4$  лет и был статистически сравним ( $p > 0,05$ ).

Множество факторов, таких как возраст, вредные привычки, психоэмоциональные стрессы, наличие соматических заболеваний, иммобилизация, использование гормональных контрацептивов, а также наследственный тромботический анамнез, могут увеличить риск возникновения нарушений мозгового кровообращения и инсульта (таблица 13) [146].

Таблица 13 - Факторы риска нарушений мозгового кровообращения у пациенток 1 и 2 групп [179]

Анализируемый показатель	1 группа, n=45		2 группа, n=30		p
	абс	%	абс	%	
Возраст > 35 лет на момент развития нарушения мозгового кровообращения	10	22,2	3	10,0	0,171
ИМТ>25 кг/м <sup>2</sup>	16	35,6	4	13,3	0,032
Отягощенный наследственный анамнез по тромбозам, инсультам	22	48,9	4	13,3	0,002
Артериальная гипертензия	10	22,2	2	6,7	0,073
Вегето-сосудистая дистония с подъемом АД	5	11,1	3	10,0	0,708
Отклонения в анатомии сосудов вертебро-базиллярного бассейна	5	11,1	1	3,3	0,222
Пороки сердца (ПМК, митральный стеноз, др.)	13	28,9	1	3,3	0,005
Искусственные клапаны сердца	1	2,2	0	0	0,414
Неадекватная антикоагулянтная терапия	1	2,2	0	0	0,414
Клинически значимые аритмии	2	4,4	0	0	0,244
Системные заболевания	7	15,6	0	0	0,023
Мигрени	2	4,4	0	0	0,244
Инфекционные состояния	3	6,7	2	6,7	1
Применение КОК	2	4,4	0	0	0,244
Оперативное вмешательство	6	13,3	3	10,0	0,666
Тромбозы в анамнезе	8	17,8	0	0	0,015
НМК в анамнезе	5	11,1	0	0	0,059
Иммобилизация	2	4,4	2	6,7	0,664
Травма	1	2,2	2	6,7	0,33
Отсутствие факторов риска	9	20,0	19	63,3	0,0001

Анализ клинико-anamнестических данных позволил выделить ряд факторов, ассоциированных с повышенным риском развития нарушений мозгового кровообращения и инсульта у обследованных пациенток. Наиболее часто среди них встречались избыточная масса тела и ожирение, выявленные у 16 женщин (35,6%). Метаболический синдром диагностирован у 5 пациенток (11,1%), что указывает на значимую роль метаболических нарушений в формировании цереброваскулярного риска. Системные заболевания различной этиологии были зарегистрированы у 7 обследованных (15,6%). Артериальная гипертензия как самостоятельный фактор риска отмечена у 10 пациенток (22,2%). Кроме того, у 5

женщин (11,1%) выявлялась вегето-сосудистая дистония смешанного типа, сопровождавшаяся эпизодами подъёма артериального давления, что могло способствовать нестабильности церебральной гемодинамики. У 5 (11,1%) участников были выявлены аномалии сосудов вертебро-базиллярного бассейна, пороки сердца (пролапса митрального клапана, митрального стеноза, открытого овального окна, дефекта межжелудочковой перегородки) у 13-ти (28,9%), клинически значимые аритмии у 2-х (4,4%), искусственного клапана сердца у 1-ой (2,2%), оперативного вмешательства у 6-ти (13,3%), наличия инфекционных состояний у 3-х (6,7%), иммобилизации у 2-х (4,4%), приема гормональных контрацептивов у 2-х (4,4%), неадекватной антикоагулянтной терапии у 1-ой (2,2%). Несмотря на относительно низкую частоту выявления отдельных нозологических форм и факторов риска в анализируемой когорте, принципиально важным является тот факт, что у подавляющего большинства пациенток - 80,0% определялось наличие по крайней мере одного фактора риска нарушения церебрального кровотока, а в ряде случаев отмечалось их сочетание, что отражено в таблице 13.

Анамнестические данные свидетельствовали о перенесённых ранее тромботических осложнениях у 8 пациенток (17,8%), тогда как эпизоды нарушений мозгового кровообращения в прошлом были зафиксированы у 5 женщин (11,1%). Отягощённый семейный анамнез по тромбозам и инсультам выявлен у 22 беременных (48,9%), что рассматривалось как дополнительный фактор, существенно повышающий индивидуальный риск цереброваскулярных осложнений. Отдельного внимания заслуживает возрастной фактор: у 10 пациенток (22,2%) развитие нарушений мозгового кровообращения произошло в возрасте старше 35 лет. Кроме того, у 2 обследованных женщин (4,4%) в анамнезе имелись мигренозные приступы, что также могло способствовать повышению цереброваскулярного риска.

Инфекционные состояния и осложнения, травмы, нарушения сердечного ритма, оперативные вмешательства, в том числе связанные с беременностью,

могли выступить в роли триггера тромбообразования и нарушения мозгового кровообращения при наличии указанных выше факторов риска.

Важно отметить, что у 9 (20,0%) пациенток не было выявлено факторов риска тромботических осложнений, которые могли бы способствовать развитию нарушения мозгового кровообращения. Не выявлены также и факторы, провоцирующие развитие тромботических осложнений (таблица 13).

Анализ данных во 2 (контрольной) группе (таблица 13) показал, что у 3 (10,0%) пациентки были старше 35 лет, у 4-х (13,3%) присутствовали такие факторы риска, как тромботические осложнения и избыточный вес ( $ИМТ > 25 \text{ кг/м}^2$ ), отклонение в анатомии сосудов вертебро-базиллярного бассейна было у 1-ой (3,3%) пациентки, артериальная гипертензия – у 2-х (6,7%), варикозное расширение вен – у 1-ой (3,3%); у 4-х (13,3%) был отягощенный наследственный анамнез по тромбозам и инсультам, у 2-х (6,7%) в анамнезе были травма и иммобилизация, у 2-х (6,7%) – инфекционно состояния, у 3-х (10,0%) оперативные вмешательства. Необходимо отметить, что случаев нарушения мозгового кровообращения во 2 группе отмечено не было. При этом отсутствие факторов риска отмечено у 19 (63,3%) беременных, что в два с лишним раза выше, чем в 1 группе. Возможно, что отсутствие/минимальное наличие триггерных факторов и/или их менее выраженное воздействие на материнский организм, исключило возникновение нарушений мозгового кровообращения в данной группе.

Проведенный анализ показал, что факторы риска тромботических осложнений у пациенток во 2 (контрольной) группе присутствовали, как правило, изолированно и в целом частота их в 2 раза была ниже, чем в 1 (основной) группе. Возможно, что для развития тромбозов, в том числе определяющих нарушение мозгового кровообращения, необходимо сочетание нескольких факторов, а в тех случаях, когда явные факторы риска отсутствуют, следует предполагать наличие скрытых, в том числе генетически обусловленных этиопатогенетических механизмов.

В соответствии с дизайном исследования, нами проведено сравнение подгрупп 1 группы по ряду факторов. Деление группы 1 на подгруппы проведено методом слепой выборки, как указано во 2 главе. В подгруппах изучали соматический и репродуктивный анамнез (таблица 14), исходы предыдущих беременностей (таблица 15).

Таблица 14 – Частота экстрагенитальной патологии в подгруппах 1А и 1Б

Экстрагенитальные заболевания	1А подгруппа, n=19		1Б подгруппа, n=26		P
	абс	%	абс	%	
<b>Заболевания почек:</b>	2	10,5	2	7,7	0,744
Хронический гломерулонефрит	1	5,3	0	0	0,235
Хронический пиелонефрит	1	5,3	2	7,7	0,75
Мочекаменная болезнь	0	0	1	3,8	0,39
<b>Заболевания сердца:</b>	6	31,6	11	42,3	0,465
Миокардит	1	5,3	2	7,7	0,75
<b>Пороки сердца</b>	5	26,3	9	34,6	0,552
ПМК 1 степени	4	21,1	6	23,1	0,869
Митральный стеноз	0	0	1	3,8	0,386
ООО	0	0	1	3,8	0,386
ДМЖП (оперированный)	1	5,3	0	0	0,235
Искусственные клапаны сердца	0	0	1	3,8	0,386
Нарушения сердечного ритма	0	0	2	7,7	0,216
АГ	4	21,1	6	23,1	0,833
ВСД	2	10,5	3	11,5	0,916
Аномалии строения сосудов вертебро-базилярного бассейна	1	5,3	4	15,4	0,287
Варикозное расширение вен	4	21,1	4	15,4	0,622
Системные заболевания	2	10,5	5	19,2	0,426
Избыточный вес, ожирение	6	31,6	10	38,5	0,633
Метаболический синдром	2	10,5	3	11,5	0,916
Мигрень	0	0	2	7,7	0,216
Хронический тонзиллит	1	5,3	4	15,4	0,287
Бронхиальная астма	1	5,3	1	3,8	0,809
Хронический бронхит	0	0	1	3,8	0,39
Хронический холецистит	1	5,3	0	0	0,235
Остеохондроз шейного отдела позвоночника	2	10,5	4	15,4	0,633

Сравнительный анализ распространённости экстрагенитальной патологии у пациенток подгрупп 1А и 1Б основной группы (таблица 15) не выявил статистически значимых различий между ними. Заболевания мочевыделительной

системы регистрировались у 2 пациенток подгруппы 1А, что составило 10,5%, и у пациенток подгруппы 1Б - в 7,7% наблюдений, при этом в обеих подгруппах преобладал хронический пиелонефрит [182]. У одной женщины из подгруппы 1Б данная патология сочеталась с мочекаменной болезнью.

Таблица 15 – Оценка исходов предыдущих беременностей у пациенток в подгруппах 1А и 1Б

Акушерский анамнез	1А подгруппа, n=19		1Б подгруппа, n=26		P
	абс	%	абс	%	
Первобеременные	8	42,2	10	38,5	0,803
Повторнобеременные	17	89,5	15	57,7	0,02
Повторнородящие	10	52,6	9	34,6	0,227
Медицинские аборт	7	36,8	10	38,5	0,908
Выкидыши и неразвивающиеся бер-ти в I триместре	7	36,8	3	11,5	0,043
Потери плода во II и III триместрах	2	10,5	4	15,4	0,633
Внематочная беременность	1	5,3	1	3,8	0,0002

Заболевания сердца выявлены у 11 (42,3%) женщин в 1Б подгруппе и у 6 (31,6%) в 1А подгруппе; миокардит в анамнезе был у 2-х (7,7%) пациенток в подгруппе 1Б и у 1-ой (5,3%) в подгруппе 1А, клапанные пороки сердца у 9-ти (34,6%) в подгруппе 1Б и у 5-ти (26,3%) в подгруппе 1А, у 6 (23,1%) и 4 (21,1%) соответственно это был пролапс митрального клапана (ПМК). Среди пациенток подгруппа 1Б у 1-ой (3,8%) пациентки имелся стеноз митрального клапана, у 1-ой (3,8%) – открытое овальное окно (ООО), у 1-ой (3,8%) пациентки клапанный порок был оперирован с установлением искусственного клапана. Оперированный дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) был у 1 (5,3%) пациентки подгруппа 1А. Нарушения сердечного ритма регистрировались у 2 (7,7%) пациенток подгруппы 1Б. Артериальная гипертензия (АГ) диагностирована у 6-ти (23,1%) и вегетососудистая дистония (ВСД), в том числе по смешанному или гипертензивному типу, у 3-х (11,5%) пациенток подгруппы 1Б. Соответственно в подгруппе 1А таких пациенток было 4 (21,1%) и 2 (10,5%). Аномалии развития сосудов вертебробазиллярного бассейна, а также системные заболевания несколько

чаще выявлялись у пациенток подгруппы 1Б по сравнению с подгруппой 1А, однако выявленные различия не достигали статистической значимости и носили тенденциозный характер. Так, сосудистые аномалии регистрировались у 15,4% женщин подгруппы 1Б против 5,3% в подгруппе 1А, тогда как системные заболевания отмечались у 19,2% и 10,5% пациенток соответственно [188].

Варикозная болезнь вен нижних конечностей встречалась с сопоставимой частотой в обеих подгруппах: у 4 пациенток подгруппы 1А (21,1%) и у 4 пациенток подгруппы 1Б (15,4%) [188].

В совокупности у пациенток подгруппы 1Б, в которой преобладали женщины с артериальными формами нарушений мозгового кровообращения, отмечалась тенденция к более высокой распространённости патологии сердечно-сосудистой системы по сравнению с подгруппой 1А, представленной преимущественно пациентками с венозными тромбозами мозговых вен и синусов. Вместе с тем выявленные различия не достигали уровня статистической значимости и не позволяли рассматривать патологию сердечно-сосудистой системы как независимый фактор, определяющий тип цереброваскулярного события в исследуемых подгруппах.

У 10 (38,5%) пациенток подгруппы 1Б был избыточный вес или ожирение, у 3-х (11,5%) диагностирован метаболический синдром, у 2-х (7,7%) были мигрени; из других заболеваний отмечены хронический тонзиллит у 4-х (15,4%), бронхиальная астма у 1-ой (3,8%), остеохондроз шейного отдела позвоночника – у 4-х (15,4%). Среди пациенток подгруппы 1А избыточный вес или ожирение было у 6-ти (31,6%) пациенток и метаболический синдром у 2-х (10,5%), хронический тонзиллит у 1-ой (5,3%), бронхиальная астма у 1-ой (5,3%), хронический холецистит у 1-ой (5,3) и остеохондроз шейного отдела позвоночника у 2-х (10,5%) пациенток при отсутствии статистической разницы между подгруппами.

Проведена оценка репродуктивного анамнеза в обеих подгруппах. Первая менструация в 1А подгруппе началась в  $12,7 \pm 2,1$  лет и в 1Б – в  $12,9 \pm 2,4$  лет, без статистической разницы показателей ( $p > 0,05$ ). Особых отличий в репродуктивном анамнезе между подгруппами (таблица 15) не выявлено.

Отмечена значимая разница в числе повторнобеременных женщин ( $p=0,02$ ), в частоте выкидышей и неразвивающихся беременностей в I триместре ( $p=0,043$ ), а также частоте внематочной беременности ( $p=0,0002$ ) между 1А и 1Б подгруппами. Анализ частоты встречаемости в подгруппах гинекологических заболеваний представлен в таблице 16.

Отсутствует статистическая разница между подгруппами в частоте гинекологической патологии ( $p>0,05$ ).

Таким образом, обе подгруппы являются однородными по своему составу, а проводимая медикаментозная коррекция, отличающаяся только присоединением к терапии фолиевой кислоты, даст возможность оценить предлагаемый комплекс у пациенток, угрожаемых по развитию ОНМК.

Таблица 16 – Частота гинекологических заболеваний в подгруппах 1А и 1Б

Гинекологические заболевания	1А подгруппа, n=19		1Б подгруппа, n=26		P
	абс	%	абс	%	
ВЗОМТ	4	21,1	1	3,8	0,066
Эндометриоз	3	15,8	4	15,4	0,971
Миома матки	0	0	1	3,8	0,39
Невоспалительные заболевания шейки матки	4	21,1	3	11,5	0,38
Нарушения влагалищного биоценоза	3	15,8	3	11,5	0,675
СПЯ	4	21,1	3	11,5	0,38
Бесплодие	3	15,8	2	7,7	0,393

### 3.2.2. Состояние системы гемостаза у обследованных пациенток

Гиперкоагуляционное состояние рассматривается как один из ключевых патогенетических механизмов активации тромбообразования и, согласно данным современных исследований, ассоциировано не только с развитием тромботических осложнений, но и с формированием акушерской патологии. Реализация гиперкоагуляции в период гестации проявляется возникновением так

называемых «больших акушерских синдромов», оказывающих непосредственное влияние на показатели материнской, перинатальной и младенческой смертности, особенно у пациенток с нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе. С учётом ведущей роли тромбофилии в патогенезе нарушений мозгового кровообращения, её участия в формировании как артериальных, так и венозных сосудистых тромбозов, а также выявленной в ходе исследования более высокой частоты акушерских осложнений у пациенток 1 группы, представляется обоснованным проведение целенаправленного анализа тромбофилических состояний у обследованных женщин. В связи с этим в настоящем исследовании была выполнена оценка генетических и приобретённых форм тромбофилии в обеих группах наблюдения.

Всем пациенткам 1 и 2 групп была выполнена комплексная оценка состояния системы гемостаза, включавшая проведение стандартных и специализированных лабораторных исследований. В рамках обследования анализировались показатели коагулограммы, в том числе активированное частичное тромбопластиновое время, тромбиновое время, уровень антитромбина III и протромбиновый индекс. Дополнительно проводилась оценка активности фактора VIII системы свёртывания крови и определение антигена фактора фон Виллебранда. Интегральная характеристика коагуляционного потенциала осуществлялась с использованием тромбоэластографии. Также определялся уровень D-димера как маркера активации процессов коагуляции и фибринолиза.

Отметим, что факторы риска тромботических осложнений у пациенток во 2 (контрольной) группе присутствовали, как правило, изолированно (таблица 13) и в целом частота их была ниже, чем в 1 (основной) группе исследования. Это позволяет нам сделать вывод: для развития тромбозов, в том числе определяющих нарушение мозгового кровообращения, необходимо сочетание нескольких факторов, а в тех случаях, когда явные факторы риска отсутствуют, следует предполагать наличие скрытых, в том числе генетически обусловленных этиопатогенетических механизмов.

Непосредственными механизмами активации тромбообразования является гиперкоагуляция, которая, согласно современным исследованиям, определяет развитие не только тромботических осложнений, но и этиопатогенез акушерской патологии (большие акушерские синдромы), частота которой в группе пациенток с НМК была достаточно высока.

Учитывая значимую роль тромбофилических состояний в патогенезе нарушений кровообращения как в артериальном, так и в венозном сосудистом русле, включая церебральный кровоток, а также выявленную более высокую частоту акушерских осложнений у пациенток с инсультами и транзиторными нарушениями мозгового кровообращения, было сформулировано предположение о наличии у данной категории пациенток тромбофилической предрасположенности.

Исследование проводилось при первичном обращении пациенток (таблица 17). необходимо отметить, что во всех расчетах при сравнении средних и долей в %, применен двухсторонний критерий Стьюдента.

При анализе системы гемостаза достигнута значимая разница в показателях тромбинового время, которое показывает время последнего этапа свертывания крови – образование фибрина из фибриногена под действием тромбина: в 1 группе оно составило  $16,4 \pm 1,2$  сек и во 2 группе –  $17,3 \pm 2,2$  сек ( $p=0,025$ ); уровень фибриногена значимо отличался между группами: в 1 группе он составил  $4,8 \pm 0,9$  г/л и во 2 группе –  $4,1 \pm 0,2$  г/л ( $p=0,0001$ ).

Выявлены значимые отличия в показателях агрегации тромбоцитов с АДФ (в 1 группе  $50,6 \pm 4,3\%$  и во 2-ой  $39,4 \pm 1,7\%$ ,  $p=0,000$ ) и с ристомидином (в 1 группе  $43,7 \pm 3,4\%$  и во 2-ой  $41,5 \pm 1,9\%$ ,  $p=0,002$ ).

Анализ показателей тромбоэластограммы, которая позволяет оценить все звенья свертывающей системы крови [189, 190], показал значимую разницу между группами в уровне «r+k» (хронометрический показатель, оценивающий время образования сгустка, N=13-20 сек): в 1 группе он составил  $14,7 \pm 5,3$  сек и во 2 группе –  $20,7 \pm 0,3$  сек ( $p=0,000$ ). Необходимо отметить, что некоторое снижение хронометрического показателя в 1 группе по отношению ко 2-ой, сочетается с

гиперфибриногенемией (таблица 17). Повышение в 1 группе по отношению ко 2 группе «та» (максимальная амплитуда кривой, характеризующая связь фибрина и тромбоцитов с помощью гликопротеина, показывающая максимальную прочность сгустка, N=49-56 мм), исходно было выше в 1 группе -  $51,3 \pm 2,9$  мм в сравнении с показателем во 2 группе -  $48 \pm 3,0$  мм ( $p=0,000$ ). Данный показатель определяет, в основном, способность к агрегации тромбоцитов и в меньшей степени количество фибрина, и говорит о повышении количества тромбоцитов. Повышение «та» со снижением «r+k» характеризует процесс гиперкоагуляции.

Таблица 17 - Результаты исходной оценки системы гемостаза у пациенток 1 и 2 групп [179, 181]

Показатели	1 группа, n=45 больные	2 группа, n=30 здоровые	p
АЧТВ (сек), среднее $\pm$ СО	26,4 $\pm$ 4,7	27,4 $\pm$ 0,6	0,251
Протромбиновое время (сек), среднее $\pm$ СО	104,2 $\pm$ 10,3	101,4 $\pm$ 12,3	0,289
Тромбиновое время (сек), среднее $\pm$ СО	16,4 $\pm$ 1,2	17,3 $\pm$ 2,2	0,025
Фибриноген (г/л), среднее $\pm$ СО	4,8 $\pm$ 0,9	4,1 $\pm$ 0,2	0,0001
АТ III, среднее $\pm$ СО	112,1 $\pm$ 22,3	115,2 $\pm$ 19,8	0,539
Агрегация тромбоцитов с АДФ $1 \times 10^{-3}$ М (%), среднее $\pm$ СО	50,6 $\pm$ 4,3	39,4 $\pm$ 1,7	0,000
Агрегация тромбоцитов с ристомидином $1 \times 10^{-3}$ М (%), среднее $\pm$ СО	43,7 $\pm$ 3,4	41,5 $\pm$ 1,9	0,002
Резистентность к APC («Парус-тест»), n (%)	7(15,6)	1(3,3)	0,091
D-димер (мкг/мл), среднее $\pm$ СО*	2,5 $\pm$ 0,8	0,6 $\pm$ 0,5	0,000
Тромбоэластограмма:			
r+k (сек), среднее $\pm$ СО	14,7 $\pm$ 5,3	20,7 $\pm$ 0,3	0,000
та (мм), среднее $\pm$ СО*	51,3 $\pm$ 2,9	48 $\pm$ 3,0	0,000
ИТП (у.е.), среднее $\pm$ СО*	32,0 $\pm$ 4,3	28,2 $\pm$ 1,8	0,000

Индекс тромбодинамического потенциала (ИТП, TPI, thrombodynamic potential index), N=15-24 у.е., является важным, получаемым путем расчета, параметром. ИТП был повышен в обеих группах, но значимо выше ( $p=0,000$ ) был в 1 группе. В разных приборах могут использоваться различные формулы для расчета ИТП.

Формула 1:  $ИТП = МА * 100 / (100 - МА) / К$

Формула 2 (ТЕG5000, ТЕG6S):  $ИТП = ТРІ = МА * 100 / (100 - МА) / (К * 2)$

Формула 3 (устаревшая):  $ИТП = МА / (R + K)$ .

В таблице 18 представлена динамика изменения параметров гемостаза в подгруппах 1 группы после терапии НМГ в сравнении со 2 группой

Сопоставительный анализ базовых параметров коагулограммы, включавших активированное частичное тромбoplastиновое время, протромбиновое и тромбиновое время, а также концентрацию антитромбина III, не выявил достоверных межгрупповых различий между пациентками подгрупп IA и IB и женщинами контрольной группы. Единственным показателем, продемонстрировавшим статистически значимые отличия, оказался уровень фибриногена, который был достоверно повышен у пациенток обеих подгрупп основной группы по сравнению с контрольной: в подгруппе IA ( $p < 0,001$ ) и в подгруппе IB ( $p < 0,001$ ).

Следует отметить, что стандартные коагулограммные тесты в целом не отражали наличия гиперкоагуляционного состояния у обследованных пациенток и не демонстрировали чувствительности к изменениям, возникавшим на фоне проводимой терапии, включавшей применение низкомолекулярных гепаринов, ацетилсалициловой кислоты и витаминов группы В. Полученные данные подчёркивают ограниченные диагностические возможности рутинных показателей коагулограммы в оценке тромбофилических нарушений и мониторинге эффективности профилактической терапии (таблица 18).

Одновременно с отсутствием выраженных изменений стандартных коагулограммных показателей у пациенток основной группы были выявлены значимые признаки активации коагуляционного звена гемостаза на молекулярном и функциональном уровнях.

Таблица 18 - Результаты оценки параметров системы гемостаза в группах исследования после терапии

Показатели	1А, n=19 после лечения (НМГ)	1Б, n=26 после лечения (НМГ+фолаты)	2 группа, n=30	p
	1	2	3	
АЧТВ (сек), среднее ± СО	27,1±2,8	27,5±3,3	27,4±0,6	P <sub>12</sub> = 0,673; P <sub>13</sub> =0,571 P <sub>23</sub> =0,871
Протромбиновое время (сек), среднее ± СО	103,8±7,3	103,4±8,1	101,4±12,3	P <sub>12</sub> = 0,865; P <sub>13</sub> =0,446 P <sub>23</sub> =0,483
Тромбиновое время (сек), среднее ± СО	18,9±1,5	18,3±1,4	17,3±2,2	P <sub>12</sub> = 0,865; P <sub>13</sub> =0,446 P <sub>23</sub> =0,483
Фибриноген (г/л), среднее ± СО	4,1±0,5	4,0±0,7	3,5±0,2	P <sub>12</sub> = 0,598; P <sub>13</sub> =0,000 P <sub>23</sub> =0,000
АТ III, среднее ± СО	112,4±21,8	112,8±21,8	115,2±19,8	P <sub>12</sub> = 0,951; P <sub>13</sub> =0,644 P <sub>23</sub> =0,667
Агрегация тромбоцитов с АДФ 1×10 <sup>-3</sup> М (%), среднее ± СО	49,1±3,8	47,8±3,9	39,4±1,7	P <sub>12</sub> = 0,27; P <sub>13</sub> =0,000 P <sub>23</sub> =0,000
Агрегация тромбоцитов с ристомидином 1×10 <sup>-3</sup> М (%), среднее ± СО	45,1±7,2	46,9±4,2	41,5±1,9	P <sub>12</sub> = 0,297; P <sub>13</sub> =0,012 P <sub>23</sub> =0,000
Резистентность к АРС («Парус-тест»), n (%)	2(10,5)	2(7,7)	1(3,3%)	P <sub>12</sub> =0,744 P <sub>13</sub> =0,305 P <sub>23</sub> =0,465
Д-димер (мкг/мл), среднее ± СО	2,4±0,7	2,4±0,6	0,6±0,5	P <sub>12</sub> = 1; P <sub>13</sub> =0,000 P <sub>23</sub> =0,000
Тромбоэластограмма:				
r+k (сек), среднее ± СО	18,7±3,2	19,4±3,5	20,7±0,3	P <sub>12</sub> = 0,496; P <sub>13</sub> =0,001 P <sub>23</sub> =0,047
та (мм), среднее ± СО	50,9±5,7	50,6±4,1	48±3,0	P <sub>12</sub> = 0,838; P <sub>13</sub> =0,024 P <sub>23</sub> =0,008
ИТП (у.е.), среднее ± СО	32,4±5,2	32,7±4,3	28,2±1,8	P <sub>12</sub> = 0,833; P <sub>13</sub> =0,000 P <sub>23</sub> =0,000

Так, повышение концентрации D-димера зарегистрировано у 32 пациенток 1 группы, что составило 71,1%. Во всех случаях у женщин подгрупп IA и IB уровень D-димера находился в диапазоне от 1 до 6 мкг/мл, что расценивается как проявление гиперкоагуляционного состояния и служит молекулярным маркером реализованного тромбообразования. Наличие гиперкоагуляции подтверждалось также результатами оценки агрегационной активности тромбоцитов, повышение которой было выявлено у 31 пациентки (68,9%), а также данными тромбозластографии. Указанные параметры достоверно превышали значения, полученные в контрольной группе, и были характерны для пациенток с нарушением церебрального кровообращения в анамнезе, а также для женщин, отнесённых к группе высокого риска развития НМК (таблица 18). Дополнительно установлено снижение резистентности к активированному протеину С в группе пациенток с нарушениями мозгового кровообращения: частота данного показателя уменьшилась с 15,6% в 1 группе до 8,9%, однако оставалась статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой, где данный показатель составил 3,3% ( $p < 0,05$ ). Полученные данные указывают на сохраняющуюся дисрегуляцию антикоагулянтного звена системы гемостаза у пациенток основной группы.

После проведенной комплексной терапии в большинстве случаев отмечалась тенденция к нормализации показателей, характеризующих состояние системы гемостаза.

В целом, по данным гемостазиологического обследования установлено, что у пациенток 1 группы, перенёсших нарушения мозгового кровообращения либо относящихся к категории высокого риска их развития, формируется тромбофилическое состояние, отражающее тромботический вариант сосудистых осложнений. Данное состояние усугубляется с наступлением беременности и по мере её прогрессирования, что находит отражение в повышении уровня D-димера и усилении агрегационной активности тромбоцитов.

Применение НМГ в сочетании с АСК, препаратами фолиевой кислоты и витаминами группы В сопровождалось достоверным снижением уровней

маркеров тромбофилического состояния и агрегационной активности тромбоцитов. Указанная динамика была расценена как положительная и регистрировалась уже к 10-му дню терапии ( $p < 0,05$ ). При этом показатели гемостазиограммы демонстрировали тенденцию к нормализации и приближались к значениям, характерным для пациенток контрольной группы.

У большинства пациенток 1 группы, благодаря применению комплексной терапии, удалось уменьшить отклонения гемостазиологических показателей и при проводимой коррекции дозы НМГ в динамике на фоне пролонгирования беременности, удерживать показатели гемостазиограммы на цифрах, соответствующих норме беременных.

### **3.2.3. Частота генетических полиморфизмов, циркуляции антифосфолипидных антител, гипергомоцистеинемии и дефицита ADAMTS-13 у обследованных пациенток**

Комплексная оценка семейного анамнеза пациенток, включающая анализ соматической, акушерской и тромботической отягощённости, в совокупности с результатами расширенного гемостазиологического обследования, позволила подтвердить наличие выраженной тромботической предрасположенности у женщин с нарушениями мозгового кровообращения. В ряде клинических наблюдений выявленные изменения имели признаки наследственной обусловленности, что находило подтверждение в наличии случаев тромбозов и цереброваскулярных заболеваний у родственников первой линии.

С учётом полученных данных был выполнен углублённый анализ как генетических, так и приобретённых форм тромбофилии. Программа обследования включала выявление полиморфизма G20210A гена протромбина, мутации фактора V Leiden, определение дефицитов естественных антикоагулянтов (антитромбина III, протеинов C и S), анализ полиморфизма гена ингибитора активатора плазминогена PAI-1 (675 4G/5G), оценку циркуляции критериальных и некритериальных антифосфолипидных антител, определение уровня

гомоцистеина, а также исследование активности металлопротеиназы ADAMTS-13 и наличия её ингибитора. Полученные результаты сопоставлялись с показателями контрольной группы.

В анализ были включены 45 пациенток I группы и 30 пациенток II группы. Генетические тромбофилические полиморфизмы определялись методом полимеразной цепной реакции, что обеспечивало высокую аналитическую точность выявления наследственных факторов риска.

Проведённое исследование показало, что полиморфизм фактора V Leiden выявлялся у 15,6% пациенток I группы. При этом в большинстве случаев (11,1%) он был представлен гетерозиготным вариантом, тогда как гомозиготная форма мутации диагностировалась у 4,4% обследованных. В контрольной группе мутация фактора V Leiden была выявлена лишь у 3,3% пациенток (таблица 19), что подчёркивает значимость данного генетического дефекта в формировании тромботической предрасположенности у женщин с нарушениями церебрального кровообращения.

Таблица 19 - Структура тромбофилии у обследованных женщин

Анализируемый показатель		1 группа, n=45, n (%)	2 группа, n=30 n (%)
Дефицит антитромбина III		2 (4,4)	0
Дефицит протеина C		5 (11,1)	0
Дефицит протеина S		1 (2,2)	0
FV Leiden	(+/+)	2 (4,4)	0
	(+/-)*	5 (11,1)	1 (3,3)
Протромбин G20210A	(+/+)	1 (2,2)	0
	(+/-)*	2 (4,4)	0
PAI-1 675 4G/4G	(+/+)*	17 (37,8)	1 (3,3)
	(+/-)*	11 (24,4)	2 (6,7)
Гипергомоцистеинемия		7 (15,6)	1 (3,3)
↑ Фактор фон Виллебранда		13 (28,9)	1 (3,3)
↓ ADAMTS-13		5 (11,1)	0
антитела к ADAMTS-3		12 (26,7)	2 (6,7)
АФА*		13 (28,9)	1 (3,3)
Примечание: * учитывались только критериальные АФА			

Анализ полиморфизма гена протромбина G20210A показал его наличие у 3 пациенток I группы, что соответствовало 6,7% от общего числа обследованных женщин данной когорты. В одном наблюдении (2,2%) полиморфизм был представлен гомозиготным вариантом, тогда как в двух случаях (4,4%) выявлялась гетерозиготная форма. Следует подчеркнуть, что указанный генетический дефект в ряде наблюдений входил в состав сочетанных тромбофилических состояний: в одном случае гетерозиготный вариант G20210A сочетался с гетерозиготной формой мутации фактора V Leiden, в другом - с циркуляцией антифосфолипидных антител и гипергомоцистеинемией. В контрольной II группе полиморфизм гена протромбина G20210A выявлен не был, что подчёркивает его ассоциацию с тромботическими осложнениями у пациенток с отягощённым цереброваскулярным анамнезом [30].

Значительно более высокая распространённость была установлена для полиморфизма гена ингибитора активатора плазминогена PAI-1 (675 4G/5G). В I группе данный полиморфизм диагностирован у 28 пациенток, что составило 62,2%. При этом у 17 женщин (37,8%) он был представлен гомозиготным вариантом 4G/4G, тогда как у 11 пациенток (24,4%) выявлялась гетерозиготная форма. В контрольной группе полиморфизм PAI-1 регистрировался существенно реже - у 3 беременных (10,0%), из которых в одном случае (3,3%) отмечалась гомозиготная форма, а в двух (6,7%) - гетерозиготная. У одной пациентки I группы (3,3%) гомозиготный вариант полиморфизма PAI-1 сочетался с гетерозиготной формой мутации фактора V Leiden, что отражает кумулятивный характер тромботического риска [191].

Генетически детерминированный дефицит антитромбина III был выявлен у 2 пациенток I группы, что составило 4,4%. Кроме того, у 5 женщин этой же группы (11,1%) диагностирован дефицит протеина C [191]. В одном клиническом наблюдении дефицит протеина C сочетался с недостаточностью металлопротеиназы ADAMTS-13 и циркуляцией антител к ней, формируя выраженный приобретённо-генетический тромбофилический фенотип. У одной пациентки выявлялся лёгкий дефицит протеина C, при этом нарушение мозгового

кровообращения развилось на фоне перенесённой острой респираторной вирусной инфекции; в другом случае инсульт возник после эпизода кишечной инфекции, что позволяет рассматривать инфекционный триггер как пусковой фактор реализации тромботического потенциала. Дефицит протеина S был выявлен лишь у одной пациентки I группы (2,2%). В контрольной II группе дефициты протеинов C, S и антитромбина III зарегистрированы не были [30].

Несмотря на то что частота выявления отдельных генетических тромбофилических дефектов, включая полиморфизм гена протромбина G20210A, мутацию фактора V Leiden, дефициты антитромбина III, протеина C и протеина S в целом оставалась относительно невысокой, совокупный анализ показал наличие по крайней мере одного клинически значимого тромбофилического фактора у 14 пациенток I группы, что составило 31,1% женщин с нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе [192]. Полученные данные подтверждают многофакторный характер тромботической предрасположенности и необходимость комплексной оценки как генетических, так и приобретённых компонентов системы гемостаза у данной категории пациенток.

Проводимые перед началом терапии НМГ+АСК или НМГ+АСК+витамины группы В в сочетании с фолиевой кислотой, тесты должны учитывать длительность периода, прошедшего после перенесенного острого сосудистого события. Так как часть пациенток I группы на генетические полиморфизмы, циркуляцию АФА, антител к ADAMTS 13, уровень ADAMTS-13, фактор фон Виллебранда и гомоцистеин были обследованы спустя определенный период времени после перенесенного инсульта/нарушения мозгового кровообращения, полученные результаты не могли отражать картину состояния системы крови/гемостаза на момент свершения НМК.

Дополнительно был проведен анализ распространенности тромбофилических дефектов у пациенток I группы в зависимости от варианта нарушения мозгового кровотока: у 10 пациенток с венозными НМК и у 15-ти с артериальными НМК (таблица 20).

Из 10 пациенток с венозными НМК (таблица 20), у одной осложнение развилось на фоне приема комбинированных оральных контрацептивов (КОК) в послеродовом периоде (10,0%). При генетическом исследовании у нее была выявлена гетерозиготная форма мутации фактора V Leiden. Дефицит антитромбина III был диагностирован у 2 пациенток (20,0%). У одной (10,0%) в анамнезе был тромбоз поперечного синуса головного мозга, возникший во время беременности, а в семейном анамнезе наблюдались тромбозы у ближайших родственников в возрасте до 50 лет. Это свидетельствует о вероятном наследственном характере дефицита антитромбина III.

Таблица 20 - Тромбофилические дефекты у пациенток с венозными и артериальными НМК

Анализируемый показатель	Нарушения мозгового кровотока		
	Венозные, n=10, n (%)	Артериальные, n=15 n (%)	Всего, n=25, n (%)
Дефицит антитромбина III	2 (20,0)	0	2 (8,0)
Дефицит протеина С	1 (10,0)	1 (6,7)	2 (8,0)
Дефицит протеина S	1 (10,0)	0	1 (4,0)
FV Leiden	(+/+)	1 (10,0)	1 (4,0)
	(+/-)*	2 (20,0)	3 (12,0)
Протромбин G20210A	(+/+)	1 (10,0)	1 (4,0)
	(+/-)*	0	1 (4,0)
РАI-1 675 4G/4G	(+/+)*	3 (30,0)	9 (36,0)
	(+/-)*	2 (20,0)	6 (24,0)
Гипергомоцистеинемия	0	3 (20,0)	3 (12,0)
↑ Фактор фон Виллебранда	1 (10,0)	3 (20,0)	4 (16,0)
↓ ADAMTS-13	1 (10,0)	1 (6,7)	2 (8,0)
антитела к ADAMTS-13	1 (10,0)	3 (20,0)	4 (16,0)
АФА*	1 (10,0)	4 (26,7)	5 (20,0)
Примечание: * учитывались только критерияльные АФА			

Гомозиготный вариант мутации дефицита протеина С был обнаружен у 1 (10,0%). Гомозиготный вариант дефицита протромбина G20210A выявлен также у 1 (10,0%) беременной с венозным НМК в анамнезе. У одной пациентки (10,0%) с венозным тромбозом синуса мозга наблюдалось сочетание мутации Leiden и дефицита протеина S. У этой пациентки низкий уровень протеина S сохранялся и вне беременности (30% и ниже).

Сочетание мутации FV Leiden и дефицита протеина S считается крайне неблагоприятным фактором в плане развития тромботических осложнений, поскольку одновременно нарушается работа двух важных звеньев антитромботических механизмов.

У одной беременной (10,0%) с рецидивирующими инсультами в анамнезе (один был в I триместре беременности после ее прерывания и проявился илеофemorальным тромбозом и тромбозом глубоких вен) была обнаружена гомозиготная мутация фактора V Leiden в сочетании с циркуляцией антифосфолипидных антител (triple positivity) с ложнопозитивной RW-реакцией.

Полиморфизм гена PAI-1 675 4G/5G выявлен у 5 (50,0%) пациенток, у 3-х (30,0%) гомозиготный вариант и у 2-х (20,0%) – гетерозиготный. В группе 2 (контрольной) соответственно по одному случаю: у 4,0% беременных.

У 1 (10,0%) пациентки был обнаружен дефицит ADAMTS-13, связанный с циркуляцией к нему антител. Необходимо отметить, что уровень антител был невысоким и имел пограничное значение. Повышенный уровень фактора фон Виллебранда был у 1 (10,0%) беременной.

Нарушения кровообращения в артериях мозга в анамнезе имели 15 пациенток 1 группы: у 3-х (20,0%) выявлены АФА, у 4-х (26,7%) – критериальные. У двух имелось сочетание циркуляции АФА и гипергомоцистеинемии, при этом уровень гомоцистеина был до 30 ммоль/л. У одной пациентки уровень гомоцистеина был очень высоким (60 ммоль/л). Это была пациентка 43 лет с высоким уровнем холестерина и многолетним курением в анамнезе.

В одном клиническом наблюдении (6,7%) у пациентки с отягощённым цереброваскулярным анамнезом, включающим повторные эпизоды инсульта, в том числе развившиеся после прерывания беременности в I триместре, была диагностирована гетерозиготная мутация фактора V Leiden, ассоциированная с циркуляцией антифосфолипидных антител. Выявленное сочетание генетического дефекта и приобретённого иммунного тромбофилического фактора указывает на

высокий суммарный тромботический риск и объясняет рецидивирующий характер цереброваскулярных событий.

В другом наблюдении (6,7%) у пациентки был установлен гетерозиготный вариант полиморфизма гена протромбина, сочетающийся с циркуляцией антифосфолипидных антител и наличием гипергомоцистеинемии. Данная комбинация тромбофилических факторов реализовалась клинически неблагоприятно: в анамнезе у пациентки во время предшествующей беременности развился инсульт, что подтверждает кумулятивный эффект генетических и приобретённых нарушений системы гемостаза в патогенезе нарушений мозгового кровообращения.

АФА (double positivity) выявлены у 4-х (26,7%) пациенток, причем две из них имели в анамнезе тромбозы глубоких вен.

В одном случае у женщины с рецидивирующими артериальными тромбозами, включая дважды инсульты, во время гестации/в перипартальном периоде, а также тромбоз глубоких вен, обнаружен дефицит протеина С и антитела к ADAMTS-13. Назначение прегравидарной терапии таким пациенткам должно проводиться обязательно.

В одном случае (6,7%) имел место тяжелый дефицит ADAMTS-13, связанный с циркуляцией анти-ADAMTS-13 антител.

Полиморфизм гена PAI-1 675 4G/5G имели 10 (66,7%) женщин, в 6 (40,0%) случаях гомозиготный, в 4 (26,7%) – гетерозиготный. В 1 случае полиморфизм выявлялся в сочетании с повышенным уровнем гомоцистеина.

Сравнение тромбофилических дефектов у пациенток с венозными и артериальными тромбозами/нарушениями мозгового кровообращения, показало преобладание генетических факторов в случае венозных тромботических явлений и циркуляции АФА при ишемических инсультах. Однако, в связи с небольшим количеством участвующих в исследовании пациенток, полученное наблюдение не может считаться достоверным.

В I группе наличие генетически детерминированных тромбогенных нарушений системы гемостаза, включая полиморфизм гена протромбина

G20210A, мутацию фактора V Leiden, а также дефициты естественных антикоагулянтов (протеина C, протеина S и антитромбина III), было установлено у 16 пациенток, что составило 35,6% обследованных женщин. При этом изолированные формы генетических тромбофилий встречались относительно редко. Так, гетерозиготный вариант полиморфизма гена протромбина G20210A был выявлен у одной пациентки (2,2%), тогда как мутация фактора V Leiden диагностирована у двух женщин (4,4%), представленных как гомозиготной, так и гетерозиготной формами [180, 191]. Указанные данные отражены в таблице 21 и подчёркивают вклад генетических дефектов системы гемостаза в формирование тромботической готовности у пациенток с нарушениями мозгового кровообращения.

Таблица 21 - Тромбофилические дефекты у пациенток 1А и 2Б подгрупп

Анализируемый Показатель		1А подгруппа, n=19, n (%)	1Б подгруппа, n=26, n (%)
Дефицит антитромбина III		1 (5,3)	1 (3,8)
Дефицит протеина C		2 (10,5)	3 (11,5)
Дефицит протеина S		1 (5,3)	0
FV Leiden	(+/+)	1 (5,3)	1 (3,8)
	(+/-)*	3 (15,8)	2 (7,7)
Протромбин G20210A	(+/+)	1 (5,3)	0
	(+/-)*	0	1 (3,8)
PAI-1 675 4G/4G	(+/+)*	9 (47,4)	8 (30,8)
	(+/-)*	6 (31,6)	5 (19,2)
Гипергомоцистеинемия		3 (15,8)	4 (15,4)
↑ Фактор фон Виллебранда		4 (21,1)	9 (34,6)
↓ ADAMTS-13		2 (10,5)	3 (11,5)
антитела к ADAMTS-13		4 (21,01)	8 (30,8)
АФА*		5 (26,3)	8 (30,8)
Примечание: * учитывались только критериальные АФА			

Углублённый анализ сочетаний генетических и приобретённых тромбофилических факторов показал, что у пациенток с выявленными полиморфизмами генов системы гемостаза нередко имела место одновременная циркуляция иммунологических маркеров тромботической готовности [186]. Так, у

пациентки с гетерозиготным вариантом полиморфизма гена протромбина G20210A была выявлена циркуляция АФА. Аналогично, у пациентки с гомозиготной формой мутации фактора V Leiden обнаружены критериальные АФА с феноменом double positivity. У пациентки с гетерозиготным вариантом мутации фактора V Leiden были выявлены антитела к металлопротеиназе ADAMTS-13. Кроме того, у одной беременной (2,2%) зафиксированы нарушения системы протеина С при отсутствии мутации фактора V Leiden; у данной пациентки также определялись антитела к ADAMTS-13, что указывает на многофакторный характер тромботической предрасположенности.

В целом циркуляция АФА была установлена у 13 пациенток I группы, что составило 28,9% обследованных. Среди АФА-позитивных женщин у 8 пациенток (17,8%) были выявлены клинически значимые (критериальные) формы АФА. При этом двойная позитивность (double positivity), представленная различными комбинациями волчаночного антикоагулянта с антикардиолипидными антителами или антителами к  $\beta$ 2-гликопротеину I, зарегистрирована у 5 пациенток (11,1%). Тройная позитивность (triple positivity), характеризующаяся одновременным выявлением всех трёх подтипов критериальных АФА, отмечена у 3 пациенток (6,7%) [30, 177]. Сочетание критериальных АФА с генетическими тромбофилическими дефектами выявлено у 6 женщин: у 5 пациенток (11,1%) с феноменом double positivity и у 1 пациентки (2,2%) с triple positivity, что подчёркивает синергизм генетических и иммунных механизмов тромбообразования.

Антитела к металлопротеиназе ADAMTS-13 были обнаружены у 5 пациенток (11,1%). В 4 наблюдениях (8,9%) их выявление не сопровождалось снижением ферментативной активности ADAMTS-13. Вместе с тем лёгкая степень дефицита ADAMTS-13 при первичном обследовании диагностирована у 3 пациенток (6,7%). По мере прогрессирования беременности у 2 женщин (4,4%) после 20-й недели гестации отмечалась тенденция к снижению активности металлопротеиназы, сопровождавшаяся увеличением титров антител к ADAMTS-13. Повышение уровня фактора фон Виллебранда было зарегистрировано у 9

пациенток (20,0%), в том числе у 5 женщин (11,1%), у которых одновременно определялись антитела к ADAMTS-13, что отражает нарушение баланса системы vWF/ADAMTS-13.

Гипергомоцистеинемия была выявлена у одной пациентки и характеризовалась концентрацией гомоцистеина в диапазоне 30-40 мкмоль/л. В данном наблюдении повышение уровня гомоцистеина сочеталось с гомозиготным вариантом полиморфизма гена PAI-1, что дополнительно усиливало тромботический риск [180].

Диагностика АФА в рамках настоящего исследования осуществлялась в строгом соответствии с Сиднейскими критериями антифосфолипидного синдрома. Определение антител классов IgG и IgM к кардиолипину,  $\beta$ 2-гликопротеину I и волчаночному антикоагулянту, относящихся к критериальным АФА, проводилось методом иммуноферментного анализа. Интерпретация результатов осуществлялась с учётом различных комбинаций выявленных антител, включая феномены double positivity и triple positivity. Дополнительно выполнялось определение некритериальных антифосфолипидных антител, в том числе к аннексину V и протромбину, что позволило расширить оценку иммунологических механизмов тромботической предрасположенности у обследованных пациенток.

В группе пациенток с нарушениями мозгового кровообращения циркуляция критериальных АФА была выявлена у 28,9% обследованных (1 группа) (таблица 21, 22). При этом антитела к кардиолипину определялись у 17,8% пациенток, ВА - у 28,9%, антитела к  $\beta$ 2-гликопротеину I - у 22,2%.

Таблица 22 - Спектр антифосфолипидных антител у обследованных пациенток [181]

Анализируемый показатель	Группа 1, n=45 n (%)	2 группа, n=30 n (%)
Волчаночный антикоагулянт	13 (28,9)	1 (3,3)
АФА (IgM и IgG) (норма до 10 Ед/мл)	13 (28,9)	2 (6,7)
Антитела к $\beta$ 2-ГП1 (IgM и IgG) (норма до 5 Ед/мл)	10 (22,2)	0
АКА (IgM и IgG) (норма до 10 Ед/мл)	8 (17,8)	1 (3,3)

## Продолжение таблицы 22

Антитела к аннексину V (IgM и IgG) (норма до 5 Ед/мл)	3 (6,7)	0
Антитела к протромбину (IgM и IgG)	1 (2,2)	0

Среди АФА-положительных пациенток 1 группы критериальные АФА выявлялись у 13 женщин (28,9%), из которых 5 (26,3%) относились к подгруппе 1А и 8 (30,8%) - к подгруппе 1Б (таблица 21, 22). Антикардиолипидные антитела были обнаружены у 8 пациенток (17,8%), циркуляция ВА - у 13 пациенток (28,9%), антитела к  $\beta$ 2-гликопротеину I - у 10 пациенток (22,2%) I группы.

Анализ показал, что вероятность развития тромботических осложнений у обследованных пациенток была обусловлена не только принадлежностью АФА к тому или иному подтипу, но также их количественными характеристиками и сочетанным выявлением нескольких разновидностей АФА. Наиболее высокий тромботический риск ассоциировался с множественной циркуляцией АФА. Так, у 4 пациенток 1 группы (8,9%) выявлялось одновременное присутствие всех трёх основных подтипов АФА: антикардиолипидных антител (АКА), ВА и антител к  $\beta$ 2-гликопротеину I, что соответствовало феномену тройной позитивности. У 9 пациенток (20,0%) антифосфолипидный профиль был представлен двумя подтипами антител, преимущественно в виде сочетаний ВА с АКА либо ВА с антителами к  $\beta$ 2-гликопротеину I, что также рассматривалось как клинически значимое состояние с повышенным тромботическим потенциалом. В то же время изолированное выявление одного подтипа АФА либо циркуляция исключительно некритериальных АФА была зарегистрирована у 4 пациенток (8,9%) с нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе и характеризовалась менее выраженной, но клинически значимой тромботической предрасположенностью [30].

В подгруппе 1А антифосфолипидные антитела выявлялись у 6 пациенток (31,6%). При этом у 5 пациенток (26,3%) были диагностированы критериальные АФА: двойная позитивность (double positivity), представленная любой комбинацией ВА с АКА или антителами к  $\beta$ 2-гликопротеину I, выявлена у 3

пациенток (15,8%), тогда как тройная позитивность (triple positivity), характеризующаяся наличием всех трёх подтипов АФА - у 2 пациенток (10,5%) (таблица 23) [177].

В подгруппе 1Б антифосфолипидные антитела определялись у 11 пациенток (42,3%). Критериальные формы АФА в виде double positivity или triple positivity были выявлены у 8 пациенток (30,8%), из которых double positivity зарегистрирована у 5 женщин (19,2%), а triple positivity - у 3 женщин (11,5%). Сочетание критериальных АФА с генетическими тромботическими полиморфизмами установлено у 6 пациенток (23,1%), включая 5 женщин (19,2%) с double positivity и 1 пациентку (3,8%) с triple positivity.

Таблица 23 - Спектр антифосфолипидных антител у пациенток в 1А и 1Б подгруппах [179]

Анализируемый показатель	1А подгруппа, n=19 n (%)	1Б подгруппа, n=26 n (%)
Волчаночный антикоагулянт	5 (26,3)	8 (30,8)
АФА (IgM и IgG) (норма до 10 Ед/мл)	5 (26,3)	8 (30,8)
Антитела к $\beta$ 2-ГП1 (IgM и IgG) (норма до 5 Ед/мл)	4 (21,1)	6 (23,1)
АКА (IgM и IgG) (норма до 10 Ед/мл)	3 (15,8)	5 (19,2)
Антитела к аннексину V (IgM и IgG) (норма до 5 Ед/мл)	1 (5,3)	2 (7,7)
Антитела к протромбину (IgM и IgG)	0	1 (3,8)

Дефицит металлопротеиназы ADAMTS-13 был диагностирован у 5 пациенток 1 группы, что составило 11,1% наблюдений. Во всех указанных случаях снижение активности фермента сочеталось с наличием циркулирующих антител к ADAMTS-13, что позволило расценить выявленный дефицит как приобретённый. Кроме того, у 7 пациенток 1 группы (15,6%) были выявлены антитела к ADAMTS-13 при сохранённой функциональной активности металлопротеиназы. Таким образом, иммунологические нарушения, направленные против ADAMTS-13, выявлялись у значительной доли пациенток с нарушениями мозгового кровообращения независимо от степени снижения

активности фермента. Во всех указанных наблюдениях наличие дефицита ADAMTS-13 либо антител к данной металлопротеиназе сопровождалось повышением уровня фактора фон Виллебранда, что указывает на дисбаланс системы vWF/ADAMTS-13 и формирование протромботического состояния. В контрольной группе антитела к ADAMTS-13 были обнаружены у 2 пациенток (6,7%), однако снижение активности металлопротеиназы у данных женщин не регистрировалось, что подчёркивает патогенетическую значимость выявленных изменений именно для группы пациенток с нарушениями мозгового кровообращения (рисунок 24) [30].

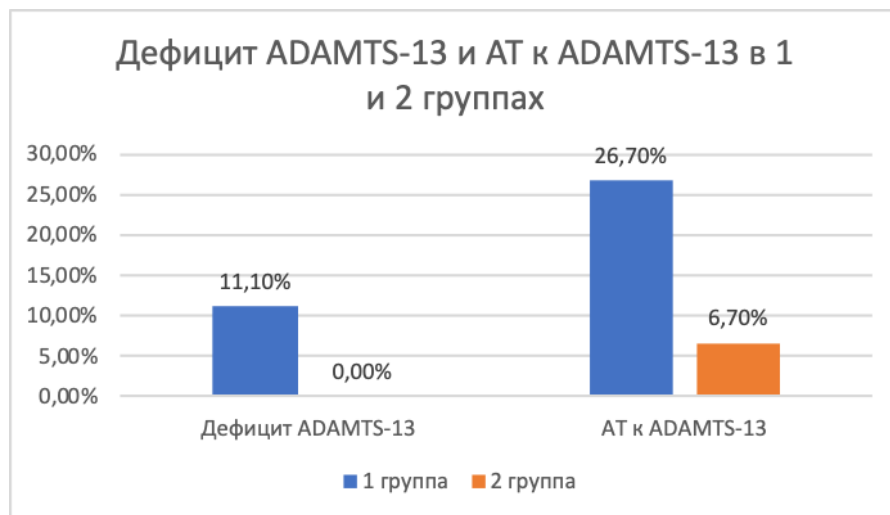


Рисунок 24 - Дефицит ADAMTS-13 и АТ к ADAMTS-13 у обследованных пациенток

В 1А подгруппе дефицит ADAMTS-13 был у 2 (10,5%) пациенток. В одном случае снижение было незначительным, сопровождалось также незначительным повышением фактора Виллебранда. У второй пациентки дефицит был тяжелым, уровень ADAMTS-13 был равен нулю. У обеих женщин снижение уровня ADAMTS-13 было связано с появлением антител к металлопротеиназе. Ингибитор ADAMTS-13 был обнаружен еще у 2 женщин, всего у 4 (21,01%) беременных, при этом активность ADAMTS-13 не изменялась.

В 1Б подгруппе снижение активности ADAMTS-13 выявлено у 3-х (11,5%) женщин, у всех она была легкой степени, приобретенной, связанной с

циркуляцией антител: в 2-х (7,7%) случаях диагностировано во время беременности, при этом с прогрессированием беременности отмечено нарастание дефицита и уровня антител к нему после 20 недель гестации. Третий случай дефицита ADAMTS-13 наблюдался у пациентки с инсультом в анамнезе и ЭКО, выполненном в свежем цикле на фоне синдрома гиперстимуляции яичников [192]. Уровень антител к ADAMTS-13 у этой пациентки составил 48 ед/мл, фактора Виллебранда 2,5 ед/мл (при  $N < 12$  ед/мл для ADAMTS-13 и  $N = 0,5-1,50$  ед/мл для фактора Виллебранда). Металлопротеаза ADAMTS-13 расщепляет фактор фон Виллебранда и ее дефицит ведет к тромботической тромбоцитопенической пурпуре [193]. У этой женщины кроме дефицита ADAMTS-13 имело место снижение протеина С в отсутствие мутации фактора V Leiden.

У 5 (19,2%) женщин антитела к ADAMTS-13 выявлялись без снижения активности металлопротеиназы. В этих случаях отмечено повышение уровня и фактора Виллебранда (рисунок 25).

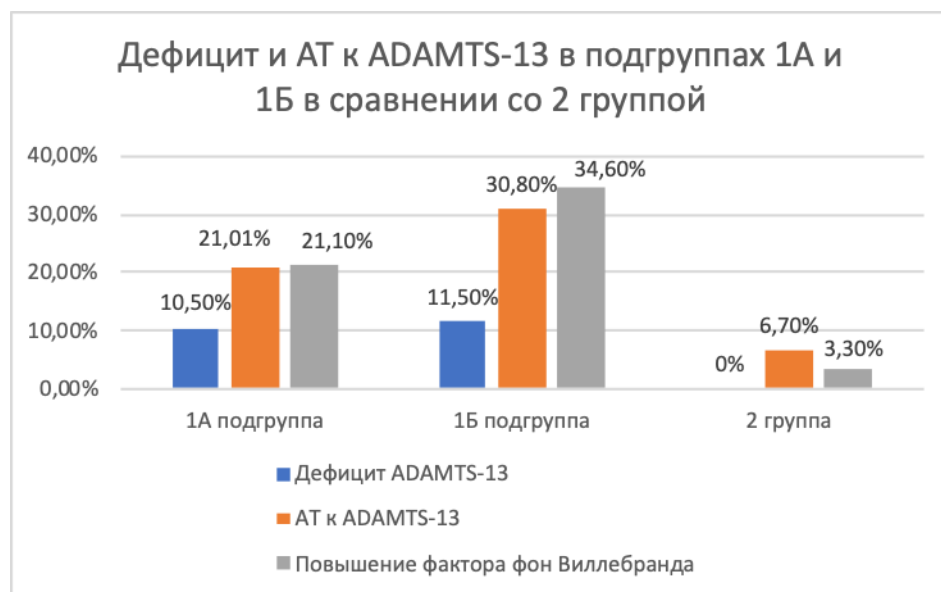


Рисунок 25 - Дефицит ADAMTS-13 и АТ к ADAMTS-13 в подгруппах 1 группы в сравнении со 2 группой

В контрольной группе антитела к ADAMTS-13 присутствовали у 2 (6,7%) женщин, без снижения активности ADAMTS-13.

Гипергомоцистеинемия в целом была диагностирована у 7 (15,6%) обследованных пациенток в 1 группе и у 1 (3,3%) во 2 группе (рисунок 26).

В 1А подгруппе это были 3 (15,8%) женщины с ишемическим инсультом в анамнезе, у 2-х (10,5%) пациенток наблюдалось умеренное повышение гомоцистеина (22 ммоль/л и 28 ммоль/л соответственно). У одной из этих женщин был положительный результат на АФА. В третьем случае гомоцистеин составил 68 ммоль/л. Эта женщина была 45 лет, с длительным анамнезом курения, гиперлипидемией и гиперхолестеринемией.

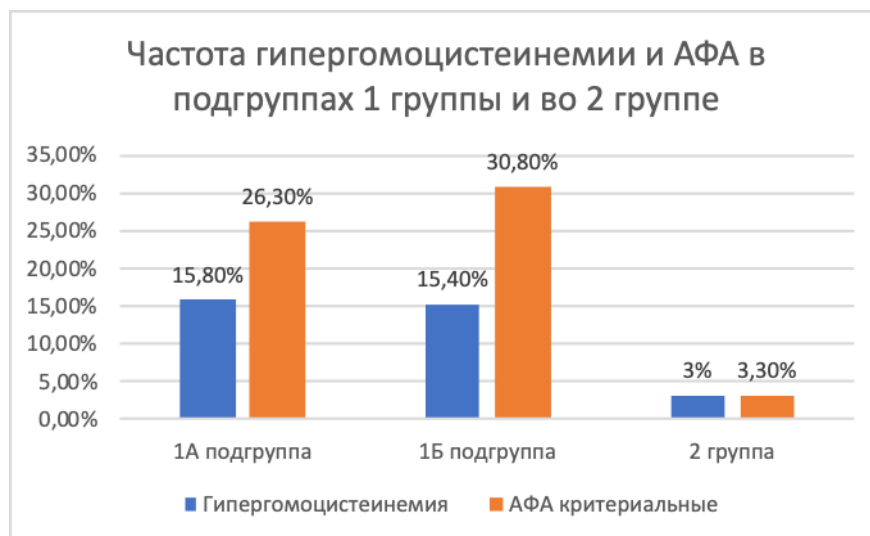


Рисунок 26 - Гипергомоцистеинемия у пациенток в 1А, 1Б подгруппах и 2 группе

В 1Б подгруппе повышенный уровень гомоцистеина был выявлен у 4 (15,4%) женщин. У 1 (3,8%) пациентки был в сочетании с гомозиготным полиморфизмом PAI-1 675 4G/4G (составил 37 ммоль/л). В остальных случаях уровень гомоцистеина не превышал 30 ммоль/л (был 26 ммоль/л, 29 ммоль/л и 30 ммоль/л соответственно). Во 2 (контрольной) группе повышенный уровень гомоцистеина (14 ммоль/л) отмечен у 1 (3,3%) пациентки.

Сравнительный анализ распространённости наследственных и приобретённых форм тромбофилии среди пациенток 1 группы продемонстрировал, что у 40,0% женщин были выявлены генетически детерминированные варианты тромбофилических нарушений. К ним относились мутация фактора V, полиморфизм гена протромбина FII G20210A, а также дефициты естественных антикоагулянтов: антитромбина III, протеина C и протеина S [177]. Одновременно с этим у значительной доли пациенток

регистрировались приобретённые протромботические состояния. Так, циркуляция клинически значимых (критериальных) АФА была установлена у 28,9% женщин, дефицит металлопротеиназы ADAMTS-13 - у 11,1%, а повышение уровня гомоцистеина - у 15,6% обследованных.

Особого внимания заслуживает факт сочетанного характера выявленных нарушений: у 16 пациенток 1 группы, что составило 35,6% наблюдений, диагностировано одновременное присутствие нескольких тромботических факторов, включающих как изолированные генетические дефекты, так и их комбинации с приобретёнными формами тромбофилии. Данный феномен подчёркивает мультифакторный характер тромботической предрасположенности у беременных и родильниц с нарушениями мозгового кровообращения и объясняет высокий риск как первичных, так и рецидивирующих цереброваскулярных осложнений. Изолированно генетические и приобретённые дефекты гемостаза: АФА, снижение ADAMTS-13 или гипергомоцистеинемия были определены у 11 (24,4%) беременных. У 10 (40,0%) пациенток, перенесших инсульт/нарушение мозгового кровообращения (25 пациенток венозными и артериальными НМК, таблица 20) ни генетическая тромбофилия, ни циркуляция АФА, ни дефицит ADAMTS-13, ни гипергомоцистеинемия не выявлены. Причиной тромботических сосудистых осложнений могли быть вторичные изменения гемостаза на фоне соматической или инфекционной патологии, с триггером в форме, например, хирургического вмешательства или же вовсе пока не известные факторы.

Так, у одной из пациенток без генетической и приобретённой тромбофилии ОНМК (инфаркт головного мозга в правой гемисфере мозжечка) в анамнезе произошло на фоне кишечной инфекции через сутки после инструментального выскабливания стенок матки (на 12 сутки после кесарева сечения). Анализы на генетическую тромбофилию, АФА, дефицит ADAMTS-13 и гипергомоцистеинемии были отрицательными. В проведенной в тот период гемограмме кроме повышенных значений D-димера (маркера тромботического состояния) и агрегации тромбоцитов, отмечались нарушения протеина С, что,

вероятно, было связано с повреждением эндотелия на фоне острого инфекционного процесса. В анамнезе у этой пациентки отмечен только хронический бронхит.

Соматическая патология, в ряде случаев, может иметь определяющее значение: у пациенток с дефектом сосудов головного мозга врожденным или атеросклеротическим, пороками клапанов, в том числе оперированными с заменой поврежденного клапана искусственным, нарушением сердечного ритма, гиперлипидемией.

Один случай ОНМК произошел у пациентки с искусственным митральным клапаном на фоне использования неадекватной дозы НМГ. Женщина страдала хроническим эмболизмом с вторичными нарушениями функции центральной нервной системы (ЦНС) - энцефалопатия. Хирургическое родоразрешение в этом случае могло быть триггером активации тромбообразования (тромб был обнаружен на клапане) и последующей эмболии. Положителен был анализ на ВА, как, что по всей видимости является, скорее всего, результатом влияния системного заболевания. У одной пациентки нарушение мозгового кровообращения развилось после продолжительного приступа мерцательной аритмии. В этом случае при обследовании женщина была АФА положительна. Один из случаев ОНМК был связан с атеротромбозом брахиоцефальной артерии у пациентки с повышенным уровнем липидов плазмы крови (ЛПНП) и индексом атерогенности (индекс атерогенности 3,6). Был выявлен стеноз артерий 50% и 65% соответственно. В этом случае нами был определен умеренно повышенный уровень гомоцистеина (23 ммоль/л).

#### **3.2.4. Перинатальные исходы в группах исследования**

Учитывая особый контингент подгрупп 1А и 1Б, проведена оценка перинатальных исходов беременным на фоне терапии во время беременности и прегравидарной подготовки (таблица 24).

Анализ данных таблицы 24 показывает, что проведение прегравидарной терапии и терапии во время беременности (НМГ, АСК и витаминами группы В) способствует пролонгированию беременности более 37 недель. Необходимо отметить, что при этом отсутствует рождение детей с низкой массой тела, не соответствующей сроку родоразрешения.

Сравнительный анализ частоты геморрагических осложнений не выявил статистически значимых различий между группами пациенток, получавших противотромботическую терапию, и контрольной группой. В частности, частота кровотечений в период беременности и в послеродовом периоде, включая акушерские кровотечения, требующие проведения гемотрансфузии, а также случаи тромбоцитопении, была сопоставима в обеих группах.

Таблица 24 - Перинатальные исходы у пациенток 1 группы [179]

Анализируемый показатель	1 группа, n=45		Контрольная группа, n=30
	1А подгруппа, n=19	1Б подгруппа, n=26	
Рождение живого ребенка	19 (100%)	25 (96,2%)	30 (100%)
Аntenатальная гибель плода	0	1 (3,8%)	0
Масса при рождении	3350±374,2	2830,5±867,2	3460,4±652,3
Оценка по шкале Апгар (через 1 мин)			
8-9 баллов	14 (73,7%)	21 (80,8%)	25 (83,3%)
6-7 баллов	5 (26,3%)	4 (15,4%)	5 (16,7%)
5 и менее баллов	0	1 (3,8%)	0
Оценка по шкале Апгар (через 5 мин)			
8-9 баллов	18 (94,7%)	23 (92,0%)	29 (96,7%)
6-7 баллов	1 (5,3%)	2 (8,0%)	1 (3,3%)
5 и менее баллов	0	0	0
Гипоксическо-ишемические поражения ЦНС, хроническая внутриутробная гипоксия плода, синдром дезадаптации	4 (21,1%)	6 (24,0%)	2 (6,7%)
Необходимость перевода новорожденного в специализир. стационар	0	2 (8,0%)	0

Полученные результаты свидетельствуют о благоприятном профиле безопасности применения низкомолекулярных гепаринов в период гестации и после родоразрешения при использовании их в профилактических дозах у пациенток с отягощённым цереброваскулярным анамнезом. Это подтверждает возможность включения НМГ в схемы длительной профилактической терапии у данной категории женщин без увеличения риска геморрагических осложнений [182].

Результаты проведённого исследования показали, что использование комплексного профилактического подхода, включающего низкомолекулярные гепарины, антиагрегантные препараты, антиоксиданты и витаминные комплексы, начиная с фертильного цикла и продолжая с ранних сроков гестации, у пациенток с перенесёнными нарушениями мозгового кровообращения и установленными генетическими либо приобретёнными формами тромбофилии, ассоциируется с достоверным снижением риска развития повторных цереброваскулярных событий. В ряде клинических наблюдений применение указанной терапии позволяло полностью предотвратить рецидивы нарушений мозгового кровотока, что подчёркивает её высокую профилактическую эффективность у данной категории пациенток.

Эта терапия также профилактирует другие тромботические и акушерские осложнения, что способствует улучшению перинатальных исходов.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Острые нарушения мозгового кровообращения, в том числе и инсульты не являются частым осложнением беременности и послеродового периода, но благодаря тяжести последствий нарушения церебрального кровотока считаются крайне опасными для жизни и остаются важнейшей причиной материнской заболеваемости и смертности как в развитых, так и развивающихся странах.

В репродуктивном возрасте инсульт у женщин в значительной доле случаев имеет тесную связь с беременностью и/или использованием комбинированных гормональных контрацептивов. Согласно данным Helms (2005), до 35% эпизодов острого нарушения мозгового кровообращения у женщин в возрасте от 15 до 45 лет ассоциированы с гестационным периодом [30, 112, 194]. Беременность при этом рассматривается как состояние глубокой физиологической перестройки организма женщины, направленной на обеспечение адекватных условий для внутриутробного развития плода, сопровождающейся выраженными изменениями как со стороны сердечно-сосудистой системы, так и системы гемостаза.

В ходе гестации отмечается прогрессирующее увеличение объема циркулирующей плазмы, перераспределение сосудистого тонуса, а также модификация функциональной активности факторов свертывания и противосвёртывающих механизмов. Указанные адаптационные процессы, физиологичные по своей природе, формируют специфические условия для изменения гемодинамического равновесия и гемостатического баланса, что в ряде случаев может способствовать реализации тромботического потенциала. Данные процессы обусловлены гормональной перестройкой, необходимой для поддержания беременности и обеспечения адекватной перфузии плацентарного комплекса. Указанные изменения достигают наибольшей выраженности к концу второго и в третьем триместре гестации. Именно в этот период, а также в послеродовом этапе, по данным литературы, регистрируется большинство

случаев инсульта - до 90%, при этом повышенный риск сохраняется в течение длительного времени после родов [19, 112].

Параллельно с гемодинамической перестройкой во время беременности формируются выраженные изменения со стороны системы свёртывания крови. Для гестационного периода характерно нарастание активности прокоагулянтных факторов, включая факторы VII, IX, X, XII и XIII, сопровождающееся увеличением концентрации фибриногена и фактора фон Виллебранда. Одновременно отмечается снижение функциональной активности ключевых естественных антикоагулянтов - протеинов S и C, а также антитромбина III, причём указанные изменения достигают максимальной выраженности к III триместру беременности. Подавление фибринолитической активности обусловлено повышением уровня ингибиторов активатора плазминогена (РАI-I и РАI-II). Совокупность данных изменений формирует условия, благоприятствующие развитию тромбозов, включая нарушения мозгового кровотока, что определяет необходимость повышенного внимания к профилактике и терапии тромботических осложнений у беременных.

Усиление гиперкоагуляционного состояния достигает максимума в III триместре, а также в интранатальном и перипартальном периодах, что может являться патофизиологической основой повышенного риска развития инсульта в указанные сроки [20, 112].

ОНМК у беременных и родильниц могут иметь как ишемический, так и геморрагический характер. К факторам, способствующим реализации тромботических осложнений в перипартальном периоде, относятся хирургическая травма и кровопотеря в процессе родоразрешения [9, 48].

Развитие инсульта в период беременности возможно, как на фоне клинически манифестирующих факторов риска, так и при их видимом отсутствии. К числу наиболее очевидных предрасполагающих состояний традиционно относят гестационную либо хроническую артериальную гипертензию, эпизоды артериальной гипотензии и ряд других соматических нарушений; однако указанные факторы выявляются менее чем у трети пациенток с

цереброваскулярными осложнениями. В то же время описаны случаи возникновения инсульта при физиологическом течении беременности у женщин без выраженной соматической патологии и без ранее диагностированных факторов риска [1, 112].

Появление тромботических осложнений в подобных клинических ситуациях позволяет предположить наличие латентных нарушений системы гемостаза, обусловленных как генетически детерминированными, так и приобретёнными дефектами. Данные изменения способны приводить к расстройствам микроциркуляции, активации коагуляционного каскада и формированию тромботических масс, оставаясь при этом длительное время клинически нераспознанными. Указанные нарушения могут длительное время оставаться клинически латентными и манифестировать лишь при возникновении провоцирующих условий. Беременность в этом контексте может выступать триггером реализации тромбофилического состояния, а также своеобразным «функциональным тестом», выявляющим повышенный риск развития инсульта на ранних этапах.

Тромбофилия как клиничко-патогенетическое состояние в зависимости от генеза подразделяется на генетически детерминированную, обусловленную полиморфизмами генов белков системы гемостаза (включая компоненты антикоагулянтного и фибринолитического звеньев), приобретённую, а также комбинированную форму. К числу наиболее изученных наследственных тромбофилических нарушений относят мутацию фактора V (Лейдена), полиморфизм гена протромбина, а также врождённые дефициты естественных антикоагулянтов - антитромбина III, протеинов C и S.

Генетические факторы играют ведущую роль в формировании тромбофилического фенотипа, определяя индивидуальную предрасположенность к гиперкоагуляции и повышенному риску тромбообразования. Среди наиболее клинически значимых наследственных форм тромбофилии выделяют следующие:

- Мутация фактора V (Лейдена), при наличии которой риск тромботических осложнений увеличивается в 6-8 раз у гетерозигот и достигает

80-кратного повышения у гомозигот. Основным патогенетическим механизмом является развитие резистентности к активированному протеину С, что приводит к избыточной генерации тромбина и подавлению фибринолитической активности.

- Полиморфизм гена протромбина G20210A (фактора II), ассоциированный с повышенной продукцией протромбина и, как следствие, с увеличением тромботического потенциала системы гемостаза.

- Врожденные дефициты естественных антикоагулянтов, включая антитромбин III, протеин С и протеин S, которые относятся к числу наиболее тромбогенных состояний и характеризуются высоким риском как венозных, так и артериальных тромботических осложнений [79, 112, 158, 159].

Генетические нарушения в системе протеина С и S, а также изменения активности факторов гемостаза, например, фактора VIII, могут способствовать развитию тромбофилии и увеличить вероятность тромботических осложнений.

Приобретенная тромбофилия ассоциируется в первую очередь с антифосфолипидным синдромом, повышает тромботический риск гипергомоцистеинемия, тромбофилия может быть ятрогенной.

Роль антифосфолипидного синдрома в патогенезе инсультов на данный момент хорошо известна, хотя до сих пор нет больших статистически достоверных исследований о частоте выявления АФС у беременных и родильниц с нарушениями мозгового кровообращения. То же касается и роли гипергомоцистеинемии, практически нет данных о частоте дефицита ADAMTS-13 у беременных и родильниц с инсультами.

АФС провоцирует развитие артериальных и венозных тромбозов, вызванные циркуляцией антифосфолипидных антител. АФС также может привести к различным осложнениям в акушерстве, таким как привычное невынашивание беременности, антенатальная гибель плода, преэклампсия и задержка роста плода и др.

Поражение нервной системы считается характерным при АФС из-за нарушения кровообращения сосудов микроциркуляторного русла в результате тромбозов. у 19,8% пациентов с АФС развивается НМК, ТИА у 11,1%, а цефалгии

и мигрени у 20,2%. Каждый третий инсульт у лиц до 50 лет связан с циркуляцией антифосфолипидных антител [70].

Фактором риска тромбозов, связанных с приобретенными патологиями, является гипергомоцистеинемия. Осведомленность о роли гомоцистеина на развитие эндотелиопатии имеет важное значение для понимания механизмов развития тромбозов у пациентов с повышенным уровнем этой аминокислоты в крови. Гомоцистеин образуется в результате метаболизма метионина, и его накопление в крови, вследствие нарушения механизмов утилизации может привести к эндотелиопатии через активацию окислительных реакций, усиления агрегации тромбоцитов и активации тромботических факторов свертывания крови (фактора V и VII). Тяжёлая форма гипергомоцистеинемии, ассоциированная с генетически детерминированными дефектами ферментов обмена гомоцистеина, встречается относительно редко, однако может сопровождаться повышенным риском развития артериальных тромбозов. Несмотря на продолжающиеся научные дискуссии относительно вклада гипергомоцистеинемии в развитие тромботических осложнений, генетические мутации, ассоциированные с повышением концентрации гомоцистеина, рассматриваются как потенциально клинически значимые факторы риска артериального тромбообразования [112].

В последние годы всё большее внимание уделяется роли недостаточности металлопротеиназы ADAMTS-13 как одного из патогенетически значимых факторов развития острого нарушения мозгового кровообращения. ADAMTS-13 представляет собой ключевой фермент системы гемостаза, обеспечивающий протеолитическое расщепление сверхкрупных мультимеров фактора фон Виллебранда. Указанные высокомолекулярные формы vWF обладают существенно большей тромбогенной активностью по сравнению с его низкомолекулярными фрагментами; следовательно, снижение активности ADAMTS-13 приводит к накоплению протромботически активных мультимеров и формированию условий для развития тромботических осложнений [70].

В исследовании Denorme F. и соавт. показано, что у пациентов с ОНМК уровень ADAMTS-13 при поступлении был достоверно ниже по сравнению с

контрольной группой ( $82,6 \pm 21,0\%$  и  $110,6 \pm 26,9\%$  соответственно,  $p < 0.0001$ ) [165].

Для физиологически протекающей беременности характерно прогрессирующее повышение уровня vWF, особенно выраженное в III триместре гестации. На фоне увеличения концентрации vWF происходит относительное снижение активности ADAMTS-13, обусловленное её потреблением. В этих условиях дефицит ADAMTS-13 в период беременности может играть ключевую роль в развитии тромботических осложнений, а сама беременность — выступать триггером манифестации тромботической тромбоцитопенической пурпуры при наличии генетически детерминированного дефекта ADAMTS-13. Кроме того, в литературе описаны случаи развития ТТП у беременных женщин с приобретённым дефицитом ADAMTS-13, обусловленным формированием антител к металлопротеиназе [70].

Полученные в настоящем исследовании данные подтверждают высокую распространённость тромбофилической патологии у пациенток с инсультами. В рамках работы проведён анализ частоты генетических и приобретённых форм тромбофилии у женщин, перенёвших нарушения мозгового кровообращения. В ретроспективно-проспективное исследование были включены 75 пациенток, из которых 45 женщин имели в анамнезе нарушения мозгового кровообращения, а 30 пациенток составили контрольную группу. Анализ частоты наследственных тромбофилических полиморфизмов показал, что мутация фактора V Leiden выявлялась у 15,5% пациенток с нарушениями мозгового кровообращения, при этом в большинстве случаев (11,1%) она была представлена гетерозиготной формой, тогда как гомозиготный вариант регистрировался у 4,4% обследованных [30].

Полиморфизм гена протромбина G20210A был обнаружен у 6,6% пациенток основной группы; в одном наблюдении (2,2%) данный генетический вариант имел гомозиготный характер. В одном случае гетерозиготная форма полиморфизма гена протромбина сочеталась с гетерозиготной мутацией фактора V Leiden, что

указывало на наличие комбинированного генетического тромбофилического фона [30].

Полиморфизм гена ингибитора активатора плазминогена PAI-1 (675 4G/4G) выявлен у 62,2% пациенток с нарушениями мозгового кровообращения. При этом гомозиготный вариант данного полиморфизма диагностирован у 37,8% женщин, а гетерозиготный - у 24,4%. У одной пациентки гомозиготная форма полиморфизма PAI-1 сочеталась с гетерозиготной мутацией фактора V Leiden, что дополнительно усиливало тромботическую предрасположенность [30].

В ходе исследования установлены следующие особенности:

Дефицит антитромбина III. Генетически детерминированная недостаточность антитромбина III была выявлена у двух пациенток, перенёсших нарушения мозгового кровообращения [30]. Функциональная активность данного естественного антикоагулянта у них составляла 25% и 30% соответственно, что свидетельствовало о выраженном тромботическом потенциале. Следует отметить, что у одной из этих пациенток развитие тромботического эпизода произошло на фоне приёма комбинированных оральных контрацептивов, что могло выступать дополнительным провоцирующим фактором реализации тромбофилии.

Дефицит протеина С. Нарушение активности протеина С было диагностировано у 5 пациенток, что составило 11,1% обследованных женщин с нарушениями мозгового кровообращения. Все случаи дефицита протеина С были зарегистрированы исключительно в основной группе. В одном наблюдении выявленный дефицит носил лёгкий характер, при этом клиническая реализация тромботического события была ассоциирована с перенесённым острым респираторным заболеванием, что указывает на роль инфекционного триггера в манифестации тромбофилического состояния.

Дефицит протеина S. Снижение активности протеина S было установлено у одной пациентки из всей исследуемой выборки (1,3%). Данная пациентка относилась к группе с нарушениями мозгового кровообращения, что соответствовало 2,2% в рамках основной группы, тогда как в контрольной группе подобные изменения не регистрировались.

Мутация фактора V Leiden в контрольной группе. В контрольной группе мутация фактора V Leiden выявлена лишь у одной пациентки (3,3%) и была представлена гетерозиготной формой, что существенно отличалось от частоты и структуры выявленных тромбофилических нарушений у женщин с цереброваскулярной патологией.

Полиморфизм гена PAI-1 в контрольной группе. Полиморфизм гена ингибитора активатора плазминогена PAI-1 был обнаружен у 3 пациенток контрольной группы, что составило 10,0%. При этом у одной из них был диагностирован гомозиготный вариант данного полиморфизма, тогда как у остальных пациенток отмечалась гетерозиготная форма.

Антифосфолипидные антитела. Выявление АФА проводилось в строгом соответствии с Сиднейскими критериями диагностики антифосфолипидного синдрома, что обеспечивало стандартизированный и воспроизводимый подход к интерпретации полученных результатов. Антитела к кардиолипину были обнаружены у 17,8% обследованных пациенток, волчаночный антикоагулянт - у 28,9%, антитела к  $\beta$ 2-гликопротеину I - у 22,2% женщин. Комплексный анализ спектра АФА показал, что у 8,9% пациенток имела место циркуляция всех трёх типов антифосфолипидных антител - антикардиолипиновых антител, волчаночного антикоагулянта и антител к  $\beta$ 2-гликопротеину I, что соответствует феномену тройной позитивности и ассоциируется с наиболее высоким тромботическим риском. Одновременное выявление двух подтипов АФА зарегистрировано у 9 пациенток (20,0%): в одних случаях сочетание было представлено волчаночным антикоагулянтом и антикардиолипиновыми антителами, в других - ВА и антителами к  $\beta$ 2-гликопротеину I, что отражает гетерогенность иммунологических механизмов, лежащих в основе тромбофилических нарушений у данной категории пациенток.

Полученные данные подтверждают роль генетических тромбофилических полиморфизмов и антифосфолипидных антител в развитии нарушений мозгового кровообращения у женщин в период гестации. Полученные нами данные похожи на данные других исследователей. Так, исследование Kupfermanc MJ и коллег

(2000) показало, что 83% женщин столкнувшиеся с первичным эпизодом ишемии головного мозга во время беременности (n=12) имели наследственные формы тромбофилии [195]. В рамках работы были выявлены полиморфизмы генов протромбина G20210A, мутация FV Leiden, а также дефициты естественных антикоагулянтов. В контрольной группе генетические дефекты были обнаружены лишь у 17% женщин. Эти результаты позволяют рекомендовать определение наследственных форм тромбофилии у пациенток, имевших с во время беременности эпизод нарушения церебрального кровотока.

Исследование показало, что резистентность к активированному протеину С (РАС) встречается значительно чаще у женщин с нарушением мозгового кровообращения, чем в контрольной группе. Уровень РАС у пациенток с нарушением мозгового кровообращения составил 28,0% и 24,0%, в то время как в контрольной группе он был равен 3,3% ( $p < 0,05$ ). Это свидетельствует о том, что РАС может являться фактором риска развития нарушений мозгового кровообращения. Причиной этого феномена могли быть антифосфолипидные антитела, механизм тромботических осложнений в присутствии которых включает формирование резистентности к протеину С и мутация фактора V Leiden. При беременности, когда имеет место так называемая физиологическая резистентность к протеину С, у пациенток с мутацией фактора V Leiden, циркуляцией АФА, особенно в высоких титрах, или их сочетании, недостаточность антикоагулянтных механизмов может стать критической, что приведет к тромбозу [195].

Согласно данным современной литературы, циркуляция антифосфолипидных антител рассматривается как один из ключевых патогенетических факторов тромботических поражений церебральных сосудов. В исследовании Urbanus R.T. и соавт. (2009), включавшем 175 женщин, была детально проанализирована роль антифосфолипидных антител в развитии ишемического инсульта [196]. Авторами показано, что наличие АФА ассоциируется с выраженным увеличением вероятности цереброваскулярных

событий, особенно при сочетании с дополнительными протромботическими факторами.

Наиболее значимый вклад в повышение риска ишемического инсульта был продемонстрирован для волчаночного антикоагулянта. Наличие ВА сопровождалось резким ростом вероятности инсульта, при этом отношение шансов составляло 43,1 (95% ДИ 12,2-152,0), что указывает на многократное увеличение риска по сравнению с женщинами без данного антитела [179]. Дополнительное воздействие экзогенных факторов существенно усиливало неблагоприятный эффект: применение комбинированных оральных контрацептивов у пациенток с ВА сопровождалось экстремальным ростом риска ишемического инсульта (ОШ 201,0; 95% ДИ 22,1-1828), а курение также ассоциировалось с выраженным увеличением вероятности цереброваскулярного события (ОШ 87,0; 95% ДИ 14,5-523,0). Наряду с этим было показано, что наличие антител к  $\beta$ 2-гликопротеину I также связано с повышением риска ишемического инсульта, хотя и в меньшей степени (ОШ 2,3; 95% ДИ 1,4-3,7) [196].

Патофизиологические механизмы тромбогенного действия антифосфолипидных антител многоуровневые и послужили основанием для формирования концепции так называемого «тройного удара». Данная концепция отражает одновременное вовлечение нескольких звеньев системы гемостаза: активацию коагуляционного каскада и тромбоцитарного звена, функциональное угнетение естественных антикоагулянтов, а также подавление фибринолитической активности. Последнее реализуется за счёт снижения активности ингибитора пути тканевого фактора (tissue factor pathway inhibitor, TFPI), тканевого активатора плазминогена (t-PA) и плазмина, что в совокупности формирует выраженное и устойчивое протромботическое состояние [197, 198, 199, 200].

Ингибирующее влияние АФА на систему протеина С реализуется посредством нескольких взаимодополняющих механизмов. Один из ключевых путей связан с образованием антител к тромбомодулину, что нарушает процесс

тромбин-опосредованной активации протеина С и, как следствие, снижает эффективность одного из важнейших природных антикоагулянтных механизмов. Другой механизм заключается в прямом воздействии АФА на активированный протеин С (APC) либо в функциональном подавлении его активности за счёт нарушения сборки протеина С-зависимого антикоагулянтного комплекса на поверхности фосфолипидных мембран [201]. Дополнительно описан путь, при котором антифосфолипидные антитела опосредованно влияют на активность кофакторов Va и VIIIa, а также изменяют концентрацию и функциональное состояние протеина С и/или протеина S, что в совокупности приводит к смещению гемостатического баланса в сторону гиперкоагуляции [202, 203, 204, 205].

Выраженный протромботический потенциал АФА также реализуется через повреждение сосудистого эндотелия. Иммунное воздействие на эндотелиальные клетки сопровождается развитием эндотелиальной дисфункции и формированием устойчивого протромботического и провоспалительного фенотипа сосудистой стенки. При этом снижается синтез простациклина - одного из ключевых эндотелиальных ингибиторов агрегации тромбоцитов, а также уменьшается функциональная активность антитромбина III. Антиэндотелиальные антитела инициируют каскад патологических реакций, включающий активацию клеток эндотелия, экспрессию тканевого фактора, усиление адгезии и агрегации тромбоцитов и лейкоцитов, что в конечном итоге создаёт условия для формирования внутрисосудистых тромбов и поддержания хронического тромбовоспалительного процесса [206]:

- активация воспаления: Антитела стимулируют выброс провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1 $\beta$ , 6, фактора некроза опухоли), которые усиливают воспаление в сосудистой стенке.
- изменение свойств эндотелия: Эндотелиальные клетки, под воздействием антител, начинают экспрессировать больше анионных фосфолипидов, что делает их более склонными к адгезии тромбоцитов.

- активация свертывания крови: Антитела также стимулируют образование тканевого фактора, который запускает внутренний путь свертывания крови.
- адгезия тромбоцитов: Повышенная экспрессия молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1, E-селектина) на поверхности эндотелиальных клеток способствует прилипанию тромбоцитов к стенке сосуда, что является начальным этапом тромбообразования. В результате этих процессов возникают условия, благоприятствующие образованию тромбов в сосудах [160].

Существует также предположение о возможной связи заболеваний сердца и циркуляции АФА. Исследование показало, что клапанные пороки сердца встречаются значительно чаще у женщин с нарушением мозгового кровообращения, чем в контрольной группе (31,1% против 3,3%,  $p < 0,05$ ). Это особенно важно с точки зрения риска развития кардиоэмболий, поскольку клапанные пороки сердца, а также дефекты межпредсердной перегородки, способствующие парадоксальной эмболии, могут значительно повышать риск образования тромбов, которые могут мигрировать в мозг.

Повышенное содержание гомоцистеина в крови негативно влияет на систему гемостаза, способствуя образованию тромбов:

- окислительный стресс: Гомоцистеин стимулирует образование свободных радикалов, которые повреждают мембраны эндотелиальных клеток и способствуют высвобождению тканевого фактора, запускающего свертывание крови.
- угнетение антикоагулянтных механизмов: гомоцистеин нарушает функционирование системы естественных антикоагулянтов, в частности препятствует связыванию антитромбина III с гепаран-сульфатом на поверхности эндотелия, что приводит к снижению его ингибирующего влияния на коагуляционный каскад.
- нарушение активации протеина С: гомоцистеин блокирует взаимодействие тромбомодулина с тромбином, что является ключевым этапом активации протеина С - одного из центральных физиологических ингибиторов свертывания крови.

Совокупность указанных патогенетических эффектов приводит к значительному возрастанию тромботического потенциала и, как следствие, повышает вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений. Наряду с этим гомоцистеин угнетает фибринолитическую активность, снижая аффинность аннексина II к тканевому активатору плазминогена (t-PA), что нарушает процесс конверсии плазминогена в плазмин и ограничивает эффективность эндогенного фибринолиза.

Под воздействием повышенных концентраций гомоцистеина в тромбоцитах изменяется метаболизм арахидоновой кислоты с преобладанием синтеза тромбоксана  $A_2$ , увеличение продукции которого может достигать 30-40%, что дополнительно усиливает агрегационную активность тромбоцитов. Гомоцистеин также способен инактивировать оксид азота (NO), что приводит к снижению его вазодилатирующего действия и сопровождается нарушением регуляторной функции эндотелия. Это проявляется повышением адгезивных свойств сосудистой стенки по отношению к лейкоцитам и формированием проатерогенного и протромботического фенотипа эндотелия.

Дополнительное повреждение эндотелиальных клеток и активация тромбоцитов обусловлены воздействием липопротеинов низкой плотности, подвергшихся окислению в результате свободнорадикальных и перекисных реакций, индуцируемых гипергомоцистеинемией, что в совокупности усугубляет сосудистую дисфункцию и способствует прогрессированию тромботических процессов. Все это способствует формированию атеросклеротических изменений стенки артериальных сосудов в условиях гипергомоцистеинемии, что, в свою очередь, создаёт предпосылки для тромбообразования и развития сосудистых осложнений. Таким образом, гипергомоцистеинемия формирует стойкий протромботический и провоспалительный статус, с дисфункцией тромбоцитов и эндотелия, что, служит патогенетическим обоснованием для коррекции нарушенного обмена гомоцистеина назначением витаминов группы B, фолатов, а также антиоксидантов, антикоагулянтов и антиагрегантов.

Проведение патогенетически обоснованной профилактики подразумевает выделение среди женщин, планирующих беременность и беременных, пациенток с повышенным риском нарушения мозгового кровообращения.

Множество факторов, таких как возраст, вредные привычки, психоэмоциональные стрессы, наличие соматических заболеваний, длительная иммобилизация, использование гормональных контрацептивов, а также наследственный тромботический анамнез, могут увеличить риск возникновения нарушений мозгового кровообращения и инсульта.

Оценка факторов риска, связанных с системой гемостаза, является ключевым моментом в прогнозировании осложнений беременности и разработке профилактических мер. Важно учитывать, как наследственные патологии системы гемостаза, так и приобретенные нарушения. Однако, диагностика генетических полиморфизмов, антифосфолипидных антител, гипергомоцистеинемии и дефицита ADAMTS-13 в настоящее время ограничена высокой стоимостью исследований и недостаточной оснащённостью большинства медицинских учреждений. Поэтому их широкое применение в качестве обязательного диагностического этапа не представляется возможным. Для оценки риска развития нарушений церебрального кровообращения, равно как и иных сосудистых тромботических осложнений, ключевое значение имеет тщательное и целенаправленное изучение анамнестических данных пациентки. Особое внимание при этом должно уделяться тромботическому анамнезу, включая сведения о перенесённых тромбозах и инсультах, а также анализу семейного анамнеза, позволяющему выявить возможную наследственную предрасположенность к тромбообразованию. Такой подход создаёт основу для ранней идентификации групп высокого риска и обоснования персонализированной профилактической тактики. В качестве критериев для определения отягощённости семейного тромботического анамнеза следует уточнять наличие у родственников первой линии родства перенесенного инфаркта миокарда, инсульта, тромбозов и тромбозов различных локализаций. В нашем исследовании семейный тромботический анамнез был отягощённым у

48,9% пациенток с нарушениями мозгового кровообращения. В контрольной группе таких пациенток было 13,3% ( $p < 0,05$ ).

Кроме семейного тромботического анамнеза важно оценить присутствующую соматическую патологию и прочие факторы риска, имеющие отношение к тромбообразованию и нарушению церебрального кровотока.

По этой причине у всех пациенток, включенных в исследование, мы проводили тщательный анализ факторов риска тромботических осложнений и соматической патологии. Оценивался возраст: старше 35 лет были 22,2% женщин. Анализ медицинских историй пациенток с нарушениями мозгового кровообращения выявил более высокую распространенность экстрагенитальных заболеваний по сравнению с контрольной группой. Также, у пациенток с нарушением мозгового кровообращения чаще наблюдался избыточный вес и ожирение ( $p < 0,05$ ).

Заболевания сердца имели 37,8% женщин с церебральными сосудистыми нарушениями. У 6,7% женщин в анамнезе был миокардит, 31,1% имели клапанные пороки сердца: 22,2% – пролапс митрального клапана (ПМК), 2,2% – митральный стеноз, 2,2% – открытое овальное окно, 2,2% – дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП), оперированный. У 2,2% женщины клапанный порок был оперирован с установлением искусственного клапана. У 4,4% регистрировались нарушения сердечного ритма. В контрольной группе заболевания сердца отмечены у 10,0%, из них у 6,7% был миокардит в анамнезе и у 3,3% – пролапс митрального клапана I степени. В контрольной группе обследованных женщин клапанные пороки сердца, иные структурные аномалии сердца, а также нарушения сердечного ритма не выявлялись.

У пациенток с нарушениями мозгового кровообращения артериальная гипертензия регистрировалась в 22,2% случаев, тогда как вегетативная дисфункция, протекавшая по смешанному типу с эпизодами повышения артериального давления, отмечалась у 11,1% женщин. В контрольной группе частота артериальной гипертензии была существенно ниже и составила 6,7%, а признаки вегетативной дисфункции выявлены у 10,0% пациенток. При этом у

большинства женщин контрольной группы с вегетативной дисфункцией (6,7% из 10,0%) преобладал гипотензивный вариант течения, что принципиально отличало характер вегетативных нарушений от такового у пациенток с цереброваскулярной патологией [30].

У 11,1% женщин с инсультами имелись аномалии анатомии сосудов вертебро-базиллярного бассейна. В контрольной группе – у 3,3%.

Из других значимых в плане риска тромботических осложнений заболеваний у пациенток с нарушениями мозгового кровообращения присутствовал избыточный вес или ожирение у 35,6%, метаболический синдром у 11,1%, системные заболевания у 15,6%, мигрени у 4,4%, варикозная болезнь у 17,8%. В контрольной группе избыточный вес имели 13,3% пациентки, варикозную болезнь 6,7%, прочие указанные заболевания отсутствовали.

Таким образом, к основным факторам риска развития нарушения мозгового кровообращения/инсульта у обследованных пациенток относились избыточная масса тела и ожирение (35,6%), метаболический синдром (11,1%), наличие системных заболеваний (15,6%), артериальная гипертензия (22,2%), а также вегетососудистая дистония по смешанному типу с эпизодами повышения артериального давления (11,1%). Реже выявлялись нарушения ритма сердца (4,4%), наличие искусственного клапана сердца (2,2%), врождённые и приобретённые пороки сердца, включая пролапс митрального клапана, митральный стеноз, открытое овальное окно и ДМЖП (28,9%), аномалии сосудов вертебро-базиллярного бассейна (11,1%) [186].

Дополнительными факторами риска являлись приём гормональных контрацептивов (4,4%), перенесённые оперативные вмешательства (13,3%), инфекционные осложнения (6,7%), эпизоды иммобилизации (4,4%), а также недостаточность проводимой антикоагулянтной терапии (2,2%).

К числу признаков, обуславливавших отнесение части обследованных женщин к группе высокого цереброваскулярного и тромботического риска, относилось наличие в анамнезе ранее перенесённых тромботических осложнений, зафиксированных у 17,8% пациенток, а также эпизодов нарушения мозгового

кровообращения, отмеченных у 11,1% [30]. Существенное значение имел и отягощённый семейный анамнез: почти у половины женщин (48,9%) выявлялось наличие тромбозов и инсультов у близких родственников, что указывало на возможную наследственно обусловленную тромботическую предрасположенность и усиливало индивидуальный риск развития цереброваскулярных осложнений.

Инфекционные осложнения и септические состояния, а также травмы, нарушения сердечного ритма, оперативные вмешательства, в том числе связанные с беременностью, могли выступить в роли триггерного фактора для тромбообразования и нарушения мозгового кровообращения при наличии сопутствующих факторов риска, указанных выше.

У значительного числа пациенток с нарушением церебрального кровотока были выявлены те ли иные факторы риска. В то же время 20,0% пациенток не имели какие-либо факторы, повышающие риск тромботических осложнений, которые могли определять развитие нарушения мозгового кровообращения.

Интересным представляется факт, что среди 25 пациенток с нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе, составивших проспективную группу, из которых 16 женщин мы наблюдали с фертильного цикла и готовили к беременности или I триместра, в большинстве случаев отмечались отклонения параметров системы гемостаза. У пациенток с нарушениями мозгового кровообращения наблюдались изменения в системе гемостаза, характерные для гиперкоагуляции (повышенный D-димер, усиленная агрегация тромбоцитов). Эти изменения были более выраженными у женщин, у которых нарушения мозгового кровообращения начались во II или III триместре беременности (подгруппа 2Б).

Назначение антикоагулянтной и антиагрегантной терапии у данной категории пациенток сопровождалось положительной динамикой уже в течение первых 10 дней лечения, что проявлялось снижением уровней маркеров тромбофилического состояния и агрегационной активности тромбоцитов, а также тенденцией показателей гемостазиограммы к значениям, сопоставимым с

контрольной группой ( $p < 0,05$ ), что также согласуется и с данными других исследований [207].

Применение низкомолекулярных гепаринов и коррекция дозы в соответствии с прогрессированием беременности позволили поддерживать уровень D-димера и агрегацию тромбоцитов в пределах нормы у большинства пациенток из группы 2.

В подгруппе 2Б на фоне применения НМГ маркеры тромбофилии и агрегации тромбоцитов также снижались. Но контролировать их в пределах рефересных значений удавалось не во всех случаях, что, вероятно, было связано не только с увеличением коагуляционного потенциала по мере прогрессирования беременности у пациенток с отягощенным тромботическим анамнезом, но и с присоединением акушерских осложнений, сопровождающихся гиперкоагуляцией (хронический ДВС-синдром), несмотря на проводимую терапию [179].

Применение D-димера в качестве молекулярного маркера тромбофилического состояния позволило в рамках настоящего исследования решать сразу несколько принципиально важных клинических и прогностических задач. У пациенток II группы данный показатель использовался для выявления латентной гиперкоагуляции и оценки риска развития тромботических осложнений, включая нарушения мозгового кровообращения. В I группе определение уровня D-димера служило объективным подтверждением тромботического генеза цереброваскулярного события, обосновывало необходимость назначения противотромботической терапии, а также позволяло в динамике оценивать её эффективность, адекватность и безопасность с последующей коррекцией доз антикоагулянтов.

При этом принципиально важно подчеркнуть, что стандартные показатели коагулограммы: тромбиновое время, протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время и уровень фибриногена, не отражали наличие гиперкоагуляционного состояния и, в отличие от D-димера, обладали низкой диагностической чувствительностью. Указанные параметры не демонстрировали статистически значимых отличий от значений контрольной

группы, не выявляли изменений даже в острой фазе нарушения мозгового кровообращения (по данным гемостазиологического обследования пациенток I группы) и не претерпевали достоверной динамики на фоне терапии низкомолекулярными гепаринами [179]. Исключение составляли ситуации трансформации подострого ДВС-синдрома в его острую форму.

В то же время общеоценочные тесты коагулограммы сохраняли клиническую значимость при мониторинге безопасности антикоагулянтной терапии, оценке риска геморрагических осложнений и своевременной диагностике коагулопатий потребления, включая ДВС-синдром, что определяло их вспомогательную, но необходимую роль в комплексной оценке системы гемостаза.

Результаты проведённого анализа факторов риска НМК у обследованных пациенток, исследования параметров системы гемостаза, определения циркуляции АФА, наличия гипергомоцистеинемии, дефицита ADAMTS-13 и генетических тромботических полиморфизмов позволили сформулировать показания к проведению обследования на тромбофилию. Полученные данные служат обоснованием для выбора индивидуализированной тактики профилактических мероприятий, направленных на снижение риска первичных и повторных нарушений мозгового кровообращения, предупреждение осложнённого течения беременности и улучшение перинатальных исходов.

Проведение диагностического поиска тромбофилии целесообразно рассматривать при наличии в анамнезе совокупности клинических и анамнестических признаков, указывающих на повышенный тромботический риск. К таким ситуациям относятся эпизоды ранее перенесённых нарушений мозгового кровообращения, а также артериальные и венозные тромбозы иной локализации, особенно в случаях, когда они развивались при отсутствии явных провоцирующих факторов либо на фоне приёма гормональных препаратов. Существенное значение имеет и наличие тяжёлых осложнений гестационного периода, традиционно относимых к «плацентарным», включая преэклампсию, преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты и

антенатальную гибель плода. Дополнительным неблагоприятным маркером служит отягощённый семейный анамнез, прежде всего случаи артериальных и венозных тромбозов у родственников первой линии, возникшие в молодом возрасте (до 50 лет).

Основанием для расширенного обследования на наличие тромбофилии также следует считать выявление клинически значимых нарушений показателей системы гемостаза при первичном скрининге. К ним относятся отклонения стандартных параметров коагулограммы, изменения агрегационной активности тромбоцитов, снижение активности протеина С, патологические характеристики тромбоэластографии и повышение уровня D-димера. Особую диагностическую ценность такие находки приобретают при обследовании на этапе прегравидарной подготовки, когда выявленные изменения не могут быть интерпретированы как физиологические адаптационные сдвиги, связанные с беременностью, а также в случаях их прогрессирования по мере увеличения срока гестации.

Выделение групп риска на основании совокупности клинических факторов и соматической патологии, а также выявление у пациенток тромбофилии и отклонений показателей гемостазиограммы обосновывает необходимость проведения у данной категории женщин эффективной и безопасной профилактики тромботических осложнений, в том числе ассоциированных с нарушением церебрального кровотока.

Изучение влияния тромбофилии не только на развитие тромбозов, но и на ранние этапы гестационного процесса, а также её роли в формировании осложнений беременности позволило разработать концепцию профилактики как повторных нарушений мозгового кровообращения, так и акушерских осложнений. Реализация данного подхода, в свою очередь, привела к значимому улучшению перинатальных исходов у женщин с тромбофилией.

В связи с ключевой ролью в патогенезе нарушения мозгового кровообращения тромбофилии, основу профилактических мероприятий должны составлять противотромботические препараты. В этой связи базисным препаратом в проводимой комплексной терапии стал низкомолекулярный

гепарин, его доза определялась с учетом данных показателей системы гемостаза, была низкой профилактической (поддерживающей анти-Ха на уровне 0,3-0,5 МЕ/мл) или высокой профилактической (поддерживающей анти-Ха на уровне 0,5-0,7 МЕ/мл).

В дополнение к терапии НМГ пациенткам назначались низкие дозы ацетилсалициловой кислоты в суточной дозе 50-75 мг. Показаниями к включению антиагрегантной терапии служили признаки повышенной агрегационной активности тромбоцитов, наличие антифосфолипидных антител, перенесённая в анамнезе тяжёлая преэклампсия, а также ишемический инсульт, при обязательном условии динамического лабораторного контроля функции тромбоцитов и оценки геморрагических рисков.

Комплекс профилактических мероприятий также включал назначение витаминно-метаболической и антиоксидантной терапии. Использовались препараты омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (Витрум Кардио Омега-3), комплексы витаминов группы В (Мульти-табс В комплекс), а также фолиевая кислота (фолацин). Абсолютным показанием к их применению являлось повышение уровня гомоцистеина в плазме крови, что отражало необходимость коррекции нарушений метионинового обмена как одного из патогенетических звеньев тромбофилии.

Наиболее выраженный клинический эффект от проводимой комплексной профилактической терапии отмечался при её раннем начале - на этапе прегравидарной подготовки либо в I триместре беременности. Эффективность лечения проявлялась не только в коррекции лабораторных показателей системы гемостаза, но и в достоверном снижении частоты гестационных осложнений, а также в улучшении перинатальных исходов. Учитывая, что реализация тромбофилических механизмов начинается на самых ранних этапах гестации, включая процессы имплантации и инвазии трофобласта, именно прегравидарное и раннее гестационное начало профилактической терапии следует рассматривать как ключевое условие её максимальной результативности.

Применение предложенной стратегии профилактики создаёт условия для предупреждения формирования поздних гестационных осложнений либо для прерывания их патогенетической реализации на ранних этапах. В то же время аналогичные лечебно-профилактические мероприятия, инициированные после 12 недель гестации (во II-III триместрах), обладают существенно меньшим потенциалом и, как правило, позволяют лишь замедлить прогрессирование уже сформировавшихся патологических процессов.

Обоснованность необходимости раннего начала профилактики подтверждается и клиническими данными о сроках манифестации нарушений мозгового кровообращения у беременных. ОНМК развивались не только в III триместре и послеродовом периоде, но и на ранних этапах гестации - в I триместре (в том числе после прерывания беременности), а также во II триместре. В рамках настоящего исследования доля таких наблюдений составила 32,0%, что подчёркивает невозможность отсроченного начала профилактических мероприятий у пациенток группы высокого риска.

Особого внимания заслуживает анализ сроков развития повторных цереброваскулярных событий у женщин с беременностью-ассоциированными нарушениями мозгового кровообращения (1 группа). Повторные эпизоды ОНМК в послеродовом периоде регистрировались в интервале от 7 до 60 суток после родоразрешения, в среднем через  $25,6 \pm 17,9$  дня. Данные наблюдения свидетельствуют о сохранении состояния гиперкоагуляции и повышенного тромботического риска в течение продолжительного времени после завершения беременности [179].

Таким образом, у женщин из групп высокого риска обоснована необходимость пролонгированной противотромботической профилактики в послеродовом периоде, потенциально превышающей 6 недель, что соответствует положениям современных клинических рекомендаций [208].

Комплексная профилактика повторных нарушений мозгового кровообращения, начатая на этапе прегравидарной подготовки и в ранние сроки беременности, позволила достичь акушерских и перинатальных исходов,

сопоставимых с таковыми у женщин контрольной группы, как со стороны матери, так и со стороны плода. Отмена низкомолекулярных гепаринов за 24 часа до планового оперативного родоразрешения либо с началом родовой деятельности обеспечила высокий профиль безопасности терапии и позволила избежать тяжёлых акушерских кровотечений, тромбоцитопении и других послеродовых осложнений.

Реализация предложенного профилактического подхода способствовала снижению частоты тяжёлых форм преэклампсии, фетоплацентарной недостаточности, перинатальной энцефалопатии и антенатальной гибели плода. В то же время начало профилактических мероприятий на более поздних сроках беременности (подгруппа 2Б) не обеспечивало полного предотвращения тяжёлых гестационных осложнений, что подчёркивает принципиальную значимость ранней идентификации риска и своевременного начала патогенетически обоснованной терапии.

Таким образом, одним из важных принципов профилактики повторного нарушения мозгового кровообращения и тяжёлых осложнений беременности является раннее начало профилактических мероприятий. Пациентки, относящиеся к группе риска ОНМК должны готовиться к планируемой беременности и получать комплексную противотромботическую профилактику с фертильного цикла с целью коррекции показателей системы гемостаза. В случаях, когда беременность уже наступила, предпочтительным началом профилактики является период до завершения процессов nidации плодного яйца и плацентации.

Проведение патогенетически обоснованной профилактической терапии требует дифференцированного подхода с учетом выявленной тромбофилии и наличия факторов риска.

Основу профилактики повторного нарушения мозгового кровообращения составляют противотромботические препараты, базисным из которых является НМГ.

Контроль эффективности и безопасности противотромботической терапии НМГ требует оценки параметров системы гемостаза каждые 2-3 недели (при

необходимости чаще) с использованием молекулярных маркеров тромбофилии (D-димера).

Дифференцированная стратегия профилактики предполагала индивидуальный подбор компонентов комплексной терапии с учётом выявленных патогенетических механизмов и профиля тромботического риска. В частности, у пациенток с циркуляцией АФА в схему профилактики включались антиагреганты: АСК в низких дозах. Известно, что сочетанное применение низкомолекулярных гепаринов и аспирина у данной категории пациенток характеризуется более высокой эффективностью в отношении улучшения течения беременности и перинатальных исходов. Назначение аспирина следует считать патогенетически обоснованным также при наличии гиперагрегации тромбоцитов, у женщин с перенесённым острым нарушением мозгового кровообращения и/или преэклампсией в анамнезе, что согласуется с данными ряда исследователей [209, 210, 211].

В рамках настоящего исследования ацетилсалициловая кислота назначалась на этапе прегравидарной подготовки и в I триместре беременности исключительно при документально подтверждённой выраженной гиперагрегации тромбоцитов. При сохранении показаний приём препарата продолжался во II и III триместрах до 34-35 недель гестации, после чего он отменялся перед родоразрешением и в послеродовом периоде с целью минимизации риска геморрагических осложнений, учитывая длительное и необратимое влияние аспирина на функциональную активность тромбоцитов.

У пациенток с гипергомоцистеинемией терапевтическая тактика включала обязательное назначение фолиевой кислоты в дозе не менее 4 мг в сутки в сочетании с витаминами группы В, что обусловлено их ключевой ролью в метаболизме гомоцистеина и снижении его тромбогенного потенциала. Учитывая, что при различных вариантах гиперкоагуляции неизбежно формируется эндотелиальная дисфункция, в комплекс профилактических мероприятий были включены антиоксидантные препараты. В частности, пациенткам назначались

омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, обладающие антиоксидантным, эндотелиопротективным и антиатерогенным эффектами.

Дифференцированный подход также предусматривал применение микронизированного прогестерона (утрожестана) по строгим показаниям: подтверждённый дефицит прогестерона, угроза прерывания беременности, привычное невынашивание, в том числе ассоциированное с анти-ХГЧ-эффектами АФА. Использование утрожестана считалось патогенетически оправданным в связи с его токолитическими, иммуномодулирующими свойствами, способствующими формированию иммунологической толерантности матери к плоду, а также способностью снижать продукцию провоспалительных цитокинов при отсутствии негативного влияния на систему гемостаза [179]. У пациенток с циркуляцией АФА применение утрожестана имело особое клиническое значение.

В то же время у женщин с нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе применение прогестерона рассматривалось как допустимое исключительно на фоне адекватно подобранной дозы низкомолекулярных гепаринов и при условии тщательного динамического контроля параметров системы гемостаза. Предпочтение отдавалось вагинальному пути введения препарата как обладающему минимальным системным воздействием, в том числе на гемостатический баланс.

Эффективность подобного комплексного профилактического подхода, начатого на этапе фертильного цикла либо в ранние сроки беременности у пациенток с тромбофилией и тяжёлыми акушерскими осложнениями в анамнезе, была продемонстрирована в ранее опубликованных исследованиях [179, 212, 213], где положительный эффект достигал 96-100% у женщин с синдромом потери плода, преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты и преэклампсией. В настоящем исследовании применение аналогичной тактики сопровождалось значительным снижением частоты акушерских осложнений и практически полной профилактикой повторных эпизодов ОНМК у пациенток группы высокого риска.

Успешное ведение беременности у женщин с нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе и эффективная профилактика повторных нарушений мозгового кровообращения, тромботических и акушерских осложнений требуют индивидуального подхода, основанного на:

- оценке степени риска;
- выявлении факторов, определяющих этот риск;
- подготовке к планируемой беременности, включающей комплексную противотромботическую терапию [214].

Профилактика должна начинаться еще до наступления беременности, с учетом индивидуальных особенностей каждой женщины. Выявление факторов риска НМК, включая АФА, дефицит ADAMTS-13, гипергомоцистеинемию, в таких случаях позволяет скорректировать комплекс профилактических мероприятий, и, вероятно, тем самым снизить риск повторных нарушений кровообращения, снизить материнскую и перинатальную смертность.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённое диссертационное исследование посвящено одной из наиболее сложных и недостаточно изученных проблем современной акушерско-гинекологической практики - ведению беременности у женщин с нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе и высоким риском их развития в гестационном и перипартальном периодах. Актуальность данной проблемы обусловлена как сохраняющейся высокой долей инсультов у женщин репродуктивного возраста, так и особенностями физиологических изменений системы гемостаза при беременности, которые могут трансформировать скрытую тромботическую предрасположенность в клинически значимое сосудистое осложнение.

В ходе исследования было показано, что у значительной части пациенток с ОНМК в анамнезе отсутствуют классические, легко идентифицируемые факторы риска инсульта, традиционно учитываемые в клинической практике. Это подтверждает гипотезу о ведущей роли латентных, часто комбинированных форм тромбофилии, реализующихся в условиях гестационно-обусловленного гиперкоагуляционного состояния. Беременность в данном контексте выступает не только как физиологический процесс, но и как мощный триггер, выявляющий ранее компенсированные нарушения системы гемостаза.

Комплексный анализ генетических и приобретённых форм тромбофилии продемонстрировал высокую частоту их выявления у пациенток с нарушениями мозгового кровообращения. Установлено, что у данной категории женщин нередко имеют место сочетанные формы тромбофилии, включающие генетические полиморфизмы факторов свертывания, циркуляцию антифосфолипидных антител, гипергомоцистеинемию, а также нарушения в системе регуляции фактора фон Виллебранда, обусловленные дефицитом металлопротеиназы ADAMTS-13. Особое значение имеют именно комбинированные тромбофилические состояния, которые значительно усиливают тромботический риск по сравнению с изолированными дефектами.

Полученные данные позволили расширить представления о патогенезе нарушений мозгового кровообращения у беременных, показав, что в основе многих случаев лежит не единичный фактор, а сложное взаимодействие гестационно индуцированных изменений гемостаза с врождёнными и приобретёнными дефектами его регуляции. Это подчёркивает необходимость выхода за рамки стандартного обследования и внедрения более углублённого гемостазиологического анализа у пациенток группы высокого риска.

Полученные в ходе диссертационного исследования данные убедительно свидетельствуют о том, что ранняя диагностика тромбофилических состояний и инициация профилактических мероприятий на доклиническом этапе или в ранние сроки гестации играют ключевую роль в снижении цереброваскулярного и акушерского риска. Своевременное выявление генетических и приобретённых нарушений системы гемостаза и патогенетически обоснованное начало профилактической терапии позволяют не только существенно уменьшить вероятность рецидива нарушений мозгового кровообращения, но и предотвратить развитие тяжёлых гестационных осложнений, определяющих неблагоприятные материнские и перинатальные исходы. Назначение антикоагулянтной и антиагрегантной терапии, дополненной метаболической коррекцией (фолиевая кислота, витамины группы В, антиоксиданты), приводило к быстрой нормализации маркеров тромбофилического состояния, снижению агрегационной активности тромбоцитов и стабилизации показателей системы гемостаза без увеличения частоты геморрагических осложнений. Это подтверждает возможность безопасного и эффективного применения комплексной профилактической стратегии на протяжении всей беременности и в послеродовом периоде.

Особое место в настоящей работе занимает разработка и внедрение прогностической модели на основе нейронной сети. Созданная модель позволила интегрировать широкий спектр клинических, анамнестических, лабораторных и генетических параметров, что принципиально отличает её от традиционных шкал риска, основанных на ограниченном числе факторов. Высокие показатели

чувствительности, специфичности и площади под ROC-кривой свидетельствуют о значительном прогностическом потенциале нейронной сети в оценке риска развития ОНМК у женщин репродуктивного возраста, в том числе на этапе прегравидарной подготовки и в ранние сроки беременности.

Применение нейросетевой модели имеет не только научное, но и выраженное практическое значение. Использование данного инструмента позволяет перейти от реактивной тактики ведения пациенток к проактивной, персонализированной стратегии профилактики, основанной на индивидуальном профиле риска. Это особенно важно в акушерстве, где цена диагностической ошибки чрезвычайно высока и затрагивает одновременно здоровье матери и плода. Включение нейронной сети в алгоритм обследования женщин с отягощённым цереброваскулярным анамнезом создаёт предпосылки для более точного отбора пациенток, нуждающихся в углублённом обследовании и своевременном начале профилактической терапии.

Таким образом, результаты выполненной работы позволили разработать и обосновать интегративную клинико-патогенетическую модель ведения беременности у женщин с перенесёнными нарушениями мозгового кровообращения. Данная концепция базируется на системном учёте генетических и приобретённых тромбофилических факторов, особенностей гестационно-обусловленной перестройки системы гемостаза и использовании современных инструментов оценки и прогнозирования сосудистого риска, что обеспечивает персонализированный и патогенетически ориентированный подход к профилактике цереброваскулярных и акушерских осложнений. Полученные результаты расширяют существующие представления о механизмах инсульта в гестационном периоде и создают научное обоснование для внедрения индивидуализированных профилактических подходов, направленных на снижение материнской и перинатальной заболеваемости и улучшение исходов беременности у данной категории пациенток.

## ВЫВОДЫ

1. У беременных и родильниц с эпизодами нарушений мозгового кровообращения в анамнезе идентификация факторов риска, включая как генетически детерминированные, так и приобретённые нарушения системы гемостаза, имеет ключевое значение для стратификации вероятности рецидива цереброваскулярных событий и формирования индивидуализированной профилактической тактики.

2. У 60,0% пациенток с перенесёнными нарушениями мозгового кровообращения выявляются генетические и/или приобретённые тромбофилические дефекты, ассоциированные с формированием гиперкоагуляционного состояния. Наиболее значимыми из них являются циркуляция антифосфолипидных антител, дефицит металлопротеиназы ADAMTS-13 и гипергомоцистеинемия. Патология сердечно-сосудистой системы (врождённые и приобретённые пороки сердца, артериальная гипертензия, нарушения ритма, сосудистые аномалии) диагностирована у 37,8% пациенток, избыточная масса тела - у 35,6%, системные заболевания - у 15,6%.

3. Критериальные антифосфолипидные антитела обнаружены у 28,9% женщин с нарушениями мозгового кровообращения, двойная позитивность (double positivity) выявлена у 20,0%, а тройная позитивность (triple positivity) - у 8,9% пациенток. Приобретённый дефицит ADAMTS-13 установлен у 11,1% обследованных, тогда как у 13,3% отмечена циркуляция антител к ADAMTS-13 без снижения функциональной активности фермента. Гипергомоцистеинемия диагностирована у 15,6% пациенток.

4. Отягощённый семейный анамнез по тромботическим и цереброваскулярным событиям выявлен у 48,9% женщин с нарушениями мозгового кровообращения, что указывает на значимую роль наследственной предрасположенности в формировании сосудистого риска.

5. Признаки активации системы гемостаза, включая повышение агрегационной активности тромбоцитов и уровня D-димера, выявлены у 68,9%

пациенток с нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе. Резистентность к активированному протеину С установлена у 24,0% обследованных, при этом у 8,0% женщин она выявлялась в отсутствие мутации фактора V Leiden, что свидетельствует о наличии альтернативных механизмов нарушения антикоагулянтного звена гемостаза.

6. Контролируемое применение низкомолекулярных гепаринов, ацетилсалициловой кислоты и препаратов фолиевой кислоты в сочетании с витаминами группы В (при наличии гипергомоцистеинемии) у 88% пациенток с нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе обеспечивает эффективную профилактику повторных цереброваскулярных событий и тромботических осложнений.

7. Назначение профилактической терапии, начатой на ранних сроках беременности у 75% женщин с перенесёнными нарушениями мозгового кровообращения и подтверждённой тромбофилией, позволяет существенно снизить риск развития тяжёлых сосудистых осложнений гестационного периода и способствует достижению благоприятных материнских и перинатальных исходов.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У женщин с нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе на этапе прегравидарной подготовки оценка сосудистого риска должна включать не только клинически выраженные факторы тромботических осложнений, но и латентные протромботические состояния, обусловленные генетическими дефектами системы гемостаза, циркуляцией антифосфолипидных антител, дефицитом металлопротеиназы ADAMTS-13 и гипергомоцистеинемией, которые могут реализоваться в условиях гестационной гиперкоагуляции.

2. При принятии решения о назначении гормональных контрацептивов женщинам репродуктивного возраста принципиальное значение имеет анализ семейного тромботического анамнеза. Наличие случаев артериальных или венозных тромбозов у родственников первой линии следует рассматривать как возможный маркёр наследственной предрасположенности к тромботическим сосудистым осложнениям, включая нарушения церебрального кровообращения, что требует индивидуализированного подхода к выбору метода контрацепции.

3. Женщинам с перенесёнными нарушениями церебрального кровотока и/или тромбозэмболическими осложнениями в анамнезе, а также при отягощённом акушерском и семейном анамнезе, целесообразно проведение углублённого обследования на наличие наследственных и приобретённых форм тромбофилии. Полученные данные являются основой для разработки персонализированной стратегии профилактики тромботических и цереброваскулярных осложнений в последующие гестационные периоды.

4. Для предотвращения повторных нарушений мозгового кровообращения и обеспечения благоприятного течения беременности у женщин с историей церебральных нарушений необходимо назначать противотромботическую терапию, эффективность которой напрямую зависит от своевременного начала.

**Основные принципы профилактики включают:**

Раннее начало терапии: профилактические мероприятия целесообразно инициировать уже в фертильном цикле с последующим продолжением терапии на протяжении всей беременности и послеродового периода.

Регулярный мониторинг. В процессе профилактического лечения необходимо осуществлять систематический контроль эффективности и безопасности проводимой терапии с последующей коррекцией дозировок лекарственных средств каждые 2–3 недели (при наличии показаний — чаще), на основании оценки маркеров тромбофилии и агрегационной активности тромбоцитов.

Основной препарат: низкомолекулярный гепарин должен являться основой противотромботической терапии. Дозировка: дозировка низкомолекулярного гепарина определяется маркерами тромбофилии и клинической картиной, может быть низкой профилактической (поддерживающей анти-Ха на уровне 0,3-0,5 МЕ/мл) или высокой профилактической (поддерживающей анти-Ха на уровне 0,5-0,7 МЕ/мл). Препарат должен применяться с фертильного цикла в течение всего гестационного периода с отменой за сутки до планируемой даты оперативного родоразрешения или с началом родовой деятельности, и не менее 6 недель после родов. При сохранении повышенных уровней маркеров тромбофилии в послеродовом периоде целесообразно рассмотреть вопрос о продолжении терапии низкомолекулярным гепарином в течение более длительного времени. По показаниям пациенток, относящихся к группе высокого риска тромботических осложнений, возможно проведение перехода на терапию варфарином под контролем показателей системы гемостаза.

Комплексная профилактическая терапия у женщин с риском развития нарушений мозгового кровообращения в период беременности должна включать следующие компоненты:

Ацетилсалициловая кислота в низких дозах (50-75 мг/сут) включается в схему профилактики у пациенток с ишемическим вариантом инсульта или нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе, признаками гиперагрегации

тромбоцитов, антифосфолипидным синдромом, а также при указаниях на перенесённую тяжёлую преэклампсию. Назначение препарата требует индивидуализированного подбора дозы с обязательной оценкой функциональной активности тромбоцитарного звена гемостаза. Рекомендуется начало терапии на этапе фертильного цикла с последующим продолжением в I триместре беременности и отменой к 34–35 неделям гестации.

Высокие дозы фолиевой кислоты (не менее 4мг/сут). Назначаются в сочетании с витаминами группы В при наличии гипергомоцистеинемии с целью коррекции нарушений метаболизма гомоцистеина.

Антиоксидантная терапия с использованием омега-3 полиненасыщенных жирных кислот рекомендуется в качестве составной части профилактического комплекса, начиная с этапа фертильного цикла. При отсутствии противопоказаний приём препарата целесообразно продолжать на протяжении всей беременности с целью коррекции эндотелиальной дисфункции и снижения выраженности протромботических и провоспалительных механизмов.

Микронизированный прогестерон (Утрожестан), применяемый вагинально в суточной дозе от 100 до 600 мг, показан пациенткам с синдромом потери плода, угрозой прерывания беременности, а также при клинически и лабораторно подтверждённой прогестероновой недостаточности, в том числе ассоциированной с антифосфолипидным синдромом. Назначение препарата рекомендуется начинать в фертильном цикле с продолжением терапии до 12 недель гестации. При наличии клинических показаний возможно пролонгирование применения во II триместре беременности, при условии одновременного проведения адекватной терапии низкомолекулярными гепаринами и регулярного контроля молекулярных показателей системы гемостаза.

5. Пациенткам с острыми нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе предпочтительным следует считать оперативное родоразрешение путем операции кесарево сечение.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

- ADAMTS13 - a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 13
- АТ III - антитромбин III
- FV - фактор свертывания V
- GP - гликопротеиновые рецепторы
- MMPs - мембранные металлопротеиназы
- MTHFR - Метилентетрагидрофолатредуктаза
- PAI-1 - ингибитор активатора плазминогена 1 типа
- PC, ПС - протеин С
- PG - простагландины
- vWF - фактор Виллебранда
- APC - активированный протеин С
- АФА - антифосфолипидные антитела
- АФС - антифосфолипидный синдром
- ВА - волчаночный антикоагулянт
- ВТЭО - венозные тромбоземболические осложнения
- ДВС-синдром - синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
- ИМТ - индекс массы тела
- КАФС (CAPS) - катастрофический антифосфолипидный синдром
- НМГ - низкомолекулярный гепарин
- НФГ - нефракционированный гепарин
- ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
- ПОНРП – преждевременная отслойка нормальнорасположенной плаценты
- ТГВ - тромбоз глубоких вен
- ТМ - Тромбин
- ТЭЛА - тромбоз легочной артерии
- УЗИ - ультразвуковое исследование
- ФПН - фето-плацентарная недостаточность

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Авдей, Г. М. Цереброваскулярная патология и инсульт / Г. М. Авдей, Т. И. Дюрдь // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2003. – № 4(4). – С. 14-19.
2. Значение тромботической микроангиопатии в патогенезе акушерских осложнений / С. В. Акиньшина, В. О. Бицадзе, З. К. Гадаева, А. Д. Макацария // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2015. – Т. 9, № 2. – С. 62-71.
3. Острые нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу во время беременности, родов и в послеродовом периоде / Р. Р. Арустамян, Л. В. Адамян, Е. М. Шифман [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2017. – Т. 23, № 5. – С. 242-247.
4. Pathan, M. Pregnancy and stroke / M. Pathan, S. J. Kittner // Current Neurology and Neuroscience Reports. – 2003. – Vol. 3, №. 1. – P. 27-31.
5. Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and the puerperium / A. H. James, C. D. Bushnell, M. G. Jamison, E. R. Myers // Obstetrics & Gynecology. – 2005. – Vol. 106. – P. 509–516.
6. Ишемический инсульт и беременность / К. Н. Ахвледиани, Л. С. Логутова, А. А. Травкина [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – Т. 15, № 6. – С. 65-71.
7. Ведение беременности, родов и послеродового периода у пациенток с ишемическим инсультом в анамнезе / С. В. Акиньшина, В. О. Бицадзе, М. Д. Андреева, А. Д. Макацария // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2014. – Т. 8, № 4. – С. 60.
8. Брынкова, И. В. Патофизиология ишемического инсульта у беременных / И. В. Брынкова, И. В. Джемилев // Актуальная медицина : материалы I Студенческой научно-теоретической конференции, посвященной 120-летию со дня рождения С. И. Георгиевского, Симферополь, 29 ноября 2018 года. – Симферополь: Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, 2018. – С. 417-420.

9. Геморрагический инсульт и беременность / А. Н. Дробинская, Т. Ф. Попова, А. А. Марущак [и др.] // Новые технологии в акушерстве, гинекологии, перинатологии и репродуктивной медицине : Сборник трудов, программа III Международного конгресса, Новосибирск, 26–29 апреля 2017 года / Под ред. Н. М. Пасман, М. Ю. Денисова. – Новосибирск: Клиника профессора Пасман, 2017. – С. 95-101.
10. Росстат. Здравоохранение в России. 2019: статистический сборник. М.; 2019. 170 с.
11. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых : Клинические рекомендации / Р. Г. Акжигитов, Б. Г. Алекян, В. В. Алферова [и др.]. – Москва : Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2021. – 181 с.
12. Геморрагический инсульт и беременность / В. И. Краснопольский, Л. С. Логутова, К. Н. Ахвледиани [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2016. - № 2. - С. 55–62.
13. Rossignol, M. Mortalité maternelles par accident vasculaire cérébrale en France 2013–2015 [Maternal mortality by stroke in France 2013–2015] / M. Rossignol, M. Jonard, H. Cohen // *Gynecol Obstet Fertil Senol.* – 2021. – Vol. 49, № 1. – P. 73–78.
14. GBD 2016 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 // *Lancet Neurol.* – 2019. – Vol. 18, № 5. – P. 439–458.
15. Социально-экономическое бремя инсульта в Российской Федерации / В. И. Игнатьева, И. А. Вознюк, Н. А. Шамалов [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 2023. – Т. 123, № 8-2. – С. 5-15.
16. Putaala, J. Ischemic Stroke in Young Adults/ J. Putaala // *Continuum (Minneapolis Minn).* – 2020. – Vol. 26, № 2. – P. 386–414.
17. Opaskar, A. Stroke in pregnancy / A. Opaskar, R. Massaquoi, C. Sila // *Handb Clin Neurol.* – 2021. – Vol. 177. – P. 283–293.
18. Лечение и профилактика цереброваскулярных расстройств в период беременности // *Эффективная фармакотерапия.* – 2015. – № 1. – С. 52-58.

19. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century / Y. Béjot, H. Bailly, J. Durier, M. Giroud // *Presse Med.* – 2016. – Vol. 45. – P. 391–398.
20. Trends in the incidence of ischaemic stroke in young adults between 1985 and 2011: the Dijon Stroke Registry / Y. Bejot, B. Daubail, A. Jacquin [et al.] // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2014. – Vol. 85. – P. 509–513.
21. Chauhan, A. Sex differences in ischaemic stroke: potential cellular mechanisms / A. Chauhan, H. Moser, L. D. McCullough // *Clin Sci (Lond).* – 2017. – Vol. 131, № 7. – P. 533–552.
22. Pregnancy-Related Stroke: A Review / T. Doiron, A. Ramseyer, E. N. Phelps [et al.] // *Obstet Gynecol Surv.* – 2022. – Vol. 77, № 6. – P. 367–378.
23. Herseninfarct bij jonge vrouwen [Ischemic stroke in young women] / M.S. Ekker, M. J. Wermer, N. P. Riksen [et al.] // *Ned Tijdschr Geneeskd.* – 2016. – Vol. 160. – P. D689.
24. Incidence, risk factors, management, and outcomes of stroke in pregnancy / C. A. Scott, S. Bewley, A. Rudd [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2012. – Vol. 120, № 2 (Pt 1). – P. 318–324.
25. Treadwell, S. D. Stroke in pregnancy and the puerperium / S. D. Treadwell, B. Thanvi, T. G. Robinson // *Postgrad Med J.* – 2008. – Vol. 84, № 991. – P. 238–245.
26. Strokes Associated With Pregnancy and Puerperium: A Nationwide Study by the Japan Stroke Society / K. Yoshida, J. C. Takahashi, Y. Takenobu [et al.] // *Stroke.* – 2017. – Vol. 48, № 2. – P. 276–282.
27. Recurrence of stroke amongst women of reproductive age: impact of and on subsequent pregnancies / A. Cruz-Herranz, I. Illán-Gala, P. Martínez-Sánchez [et al.] // *Eur J Neurol.* – 2015. – Vol. 22, № 4. – P. 681–e42.
28. Sex and Age Differences in Patient-Reported Acute Stroke Symptoms / H. S. Eddelien, J. H. Butt, Th. Christensen [et al.] // *Frontiers in Neurology.* – 2022. – Vol. 13. – Article 846690.
29. Liew, B. S. Stroke in pregnancy / B. S. Liew, A. A. Ghani, X. You // *Med J Malaysia.* – 2019. – Vol. 74, № 3. – P. 246–249.

30. Новосартян, М. Г. Прогнозирование рисков развития нарушений мозгового кровообращения при использовании комбинированных гормональных контрацептивов: специальность 14.01.01 «Акушерство и гинекология» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Новосартян Маргарита Геннадиевна; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Краснодар, 2020. – 110 с.
31. The incidence of pregnancy-related stroke: A systematic review and meta-analysis / R. H. Swartz, M. L. Cayley, N. Foley [et al.] // *International Journal of Stroke*. – 2017. – Vol. 12, № 7. – P. 687–697.
32. Stroke during pregnancy and pre-eclampsia / F. Crovetto, E. Somigliana, A. Peguero, F. Figueras // *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. – 2013. – Vol. 25, № 6. – P. 425–432.
33. Hypertensive disorders and pregnancy-related stroke: frequency, trends, risk factors, and outcomes / L. R. Leffert, C. R. Clancy, B. T. Bateman [et al.] // *Obstetrics & Gynecology*. – 2015. – Vol. 125. – P. 124–131.
34. Ласков, В. Б. Факторы риска, механизмы развития и виды инсульта при беременности. Возможности медикаментозной терапии / В. Б. Ласков // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2013. – № 3. – С. 71-77.
35. Sells, C. M. Stroke in Pregnancy / C. M. Sells, S. K. Feske // *Seminars in Neurology*. – 2017. – Vol. 37, № 6. – P. 669–678.
36. Acute Ischemic Stroke in Pregnancy / R. Rodriguesa, R. Silvaa, L. Fontãoa [et al.] // *Case Reports in Neurology*. – 2019. – Vol. 11. – P. 37–40.
37. Roeder, H. J. Ischemic stroke and cerebral venous sinus thrombosis in pregnancy / H. J. Roeder, J. R. Lopez, E. C. Miller // *Handbook of Clinical Neurology*. – 2020. – Vol. 172. – P. 3–31.
38. Acute ischaemic stroke in pregnancy: a severe complication of ovarian hyperstimulation syndrome / A. Bartkova, D. Sanak, J. Dostal [et al.] // *Neurological Sciences*. – 2008. – Vol. 29, № 6. – P. 463–466.

39. Obesity, overweight and risk for cardiovascular disease and mortality in young women / P. Dikaiou, L. Björck, M. Adiels [et al.] // *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2021. – Vol. 28, № 12. – P. 1351–1359.
40. Acute Stroke During Pregnancy and Puerperium / I. Y. Elgendy, M. M. Gad, A. N. Mahmoud [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2020. – Vol. 75, № 2. – P. 180–190.
41. Ijäs, P. Trends in the Incidence and Risk Factors of Pregnancy-Associated Stroke / P. Ijas // *Frontiers in Neurology*. – 2022. – Vol. 13. – Article 833215.
42. Trends in pregnancy hospitalizations that included a stroke in the United States from 1994 to 2007: reasons for concern? / E.V. Kuklina, X. Tong, P. Bansil [et al.] // *Stroke*. – 2011. – Vol. 42. – P. 2564–2570.
43. Stroke and cerebrovascular disease in pregnancy / S. Liu, W.-S. Chan, J. G. Ray [et al.] // *Stroke*. – 2019. – Vol. 50. – P. 13–20.
44. Camargo, E. C. Stroke in Pregnancy: An Update / E. C. Camargo, S. K. Feske, A. B. Singhal // *Neurologic Clinics*. – 2019. – Vol. 37, № 1. – P. 131–148.
45. Miller, E. C. Stroke in Pregnancy: A Focused Update / E. C. Miller, L. Leffert // *Anesthesia & Analgesia*. – 2020. – Vol. 130, № 4. – P. 1085–1096.
46. Цереброваскулярные заболевания и беременность / В. И. Краснопольский, Л. С. Логутова, К. Н. Ахвледиани [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2017. – № 8. – С. 50-58.
47. Stroke during pregnancy and puerperium among Japanese women: a single-center registry / S. Katsuragi, R. Suzuki, K. Toyoda [et al.] // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. – 2021. – Vol. 34, № 18. – P. 2957–2964.
48. Outcome of pregnancies and deliveries before and after ischaemic stroke / K. Aarnio, M. Gissler, U. Grittner [et al.] // *European Stroke Journal*. – 2017. – Vol. 2, № 4. – P. 346–355.
49. A review of stroke in pregnancy: incidence, investigations and management / S. K. Azriny, A. Hadbavna, D. Williams, B. Byrne // *The Obstetrician & Gynaecologist*. – 2020. – Vol. 22, № 1. – P. 21–33.

50. Bereczki, D. Jr. Terhesség és akut ischaemiás stroke [Pregnancy and acute ischemic stroke] / D. Bereczki Jr. // *Orvosi Hetilap*. – 2016. – Vol. 157, № 20. – P. 763–766.
51. Ischemic stroke recurrence during pregnancy: a case series and a review of the literature / F. Crovetto, M. W. Ossola, G. Spadaccini [et al.] // *Archives of Gynecology and Obstetrics*. – 2012. – Vol. 286, № 3. – P. 599–604.
52. Global, regional, and national levels and trends in maternal mortality between 1990 and 2015, with scenario-based projections to 2030: a systematic analysis by the UN Maternal Mortality Estimation Inter-Agency Group / L. Alkema, D. Chou, D. Hogan [et al.] // *The Lancet*. – 2016. – Vol. 387. – P. 462–474.
53. Incidence of first stroke in pregnant and nonpregnant women of childbearing age: a population-based cohort study from England / L. Ban, N. Sprigg, A. Abdul Sultan [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2017. – Vol. 6. – Article e004601.
54. Jaigobin, C. Stroke and pregnancy / C. Jaigobin, F. L. Silver // *Stroke*. – 2000. – Vol. 31. – P. 2948–2951.
55. Early pregnancy-associated ischemic stroke during first trimester in a young woman: A case report / A. Ouerdiene, M. Messelmani, M. Mansour [et al.] // *Clinical Case Reports*. – 2021. – Vol. 9, № 9. – Article e04736.
56. Camargo, E. C. Stroke in Pregnancy: A Multidisciplinary Approach / E. C. Camargo, A. B. Singhal // *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. – 2021. – Vol. 48, № 1. – P. 75–96.
57. Risk of a thrombotic event after the 6-week postpartum period / H. Kamel, B. B. Navi, N. Sriram [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2014. – Vol. 370. – P. 1307–1315.
58. Pregnancy and ischemic stroke: a practical guide to management / M. E. van Alebeek, R. de Heus, A. M. Tuladhar, F. E. de Leeuw // *Current Opinion in Neurology*. – 2018. – Vol. 31, № 1. – P. 44–51.
59. Stroke in Pregnancy and Puerperium: Validated Incidence Trends With Risk Factor Analysis in Finland 1987-2016 / L. Karjalainen, M. Tikkanen, K. Rantanen [et al.] // *Neurology*. – 2021. – Vol. 96, № 21. – P. e2564–e2575.

60. Evaluation of the roles of the Leiden V mutation and ACE I/D polymorphism in subtypes of ischaemic stroke / Z. Scolnoki, F. Somogyvari, A. Kondacs [et al.] // *Journal of Neurology*. – 2001. – Vol. 248, № 9. – P. 756–761.
61. Hong, J.-H. Cerebrovascular complications during pregnancy and postpartum / J.-H. Hong // *Journal of Neurocritical Care*. – 2019. – Vol. 12, № 1. – P. 20–29.
62. Jeng, J. S. Stroke in women of reproductive age: comparison between stroke related and unrelated to pregnancy / J. S. Jeng, S. C. Tang, P. K. Yip // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2004. – Vol. 221. – P. 25–29.
63. Pregnancy-associated stroke – a systematic review of subsequent pregnancies and maternal health / L. Karjalainen, M. Tikkanen, K. Rantanen [et al.] // *BMC Pregnancy and Childbirth*. – 2019. – Vol. 19. – Article 187.
64. Maternal death due to stroke associated with pregnancy-induced hypertension / J. Hasegawa, T. Ikeda, A. Sekizawa [et al.] // *Circulation Journal*. – 2015. – Vol. 79. – P. 1835–1840.
65. Jeng, J. S. Incidence and etiologies of stroke during pregnancy and puerperium as evidenced in Taiwanese women / J. S. Jeng, S. C. Tang, P. K. Yip // *Cerebrovascular Diseases*. – 2004. – Vol. 18, № 4. – P. 290–295.
66. MacKay, A. P. Pregnancy-related mortality from preeclampsia and eclampsia / A. P. MacKay, C. J. Berg, H. K. Atrash // *Obstetrics & Gynecology*. – 2001. – Vol. 97. – P. 533–538.
67. Risk factors for pregnancy-associated stroke in women with preeclampsia / E. C. Miller, H. J. Gatollari, G. Too [et al.] // *Stroke*. – 2017. – Vol. 48. – P. 1752–1759.
68. Ульянова, О. В. Причины развития инсульта у беременных / О. В. Ульянова, И. Ч. Лихачева-Хачапуридзе // *Иценковские чтения-2024 : Сборник научных трудов межрегиональной научно-практической конференции к 135-летию со дня рождения профессора Иценко Николая Михайловича, Воронеж, 22 мая 2024 года.* – Воронеж: Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, 2024. – С. 27-30.
69. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / R.

- L. Sacco, S. E. Kasner, J. P. Broderick [et al.] // *Stroke*. – 2013. – Vol. 44. – P. 2064–2089.
70. Sex differences in the evaluation and treatment of acute ischaemic stroke / C. Bushnell, V. J. Howard, L. Lisabeth [et al.] // *The Lancet Neurology*. – 2018. – Vol. 17. – P. 641–650.
71. Sex and acute stroke presentation / L. A. Labiche, W. Chan, K. R. Saldin, L. B. Morgenstern // *Annals of Emergency Medicine*. – 2002. – Vol. 40. – P. 453–460.
72. Acute stroke symptoms: comparing women and men / L.D. Lisabeth, D.L. Brown, R. Hughes [et al.] // *Stroke*. – 2009. – Vol. 40. – P. 2031–2036.
73. Grear, K. E. Stroke and pregnancy: clinical presentation, evaluation, treatment, and epidemiology / K. E. Grear, C. D. Bushnell // *Clinical Obstetrics and Gynecology*. – 2013. – Vol. 56, № 2. – P. 350–359.
74. History of preterm birth and subsequent cardiovascular disease: a systematic review / C. L. Robbins, Y. Hutchings, P. M. Dietz [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2014. – Vol. 210. – P. 285–297.
75. Tate, J. Pregnancy and stroke risk in women / J. Tate, C. Bushnell // *Women's Health*. – 2011. – Vol. 7, № 3. – P. 363–374.
76. Hypertension as a risk factor for ischemic stroke in women / J. Gorgui, M. Gorshkov, N. Khan, S. S. Daskalopoulou // *Canadian Journal of Cardiology*. – 2014. – Vol. 30, № 7. – P. 774–782.
77. Jones-Muhammad, M. Cerebral Blood Flow Regulation in Pregnancy, Hypertension, and Hypertensive Disorders of Pregnancy / M. Jones-Muhammad, J. P. Warrington // *Brain Sciences*. – 2019. – Vol. 9, № 9. – Article 224.
78. Santos, M. Cerebrovascular disease in pregnancy and postpartum / M. Santos, D. A. de Sousa // *Current Opinion in Neurology*. – 2022. – Vol. 35, № 1. – P. 31–38.
79. Benders, M. J. Preterm arterial ischemic stroke / M. J. Benders, F. Groenendaal, L. S. De Vries // *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. – 2009. – Vol. 14, № 5. – P. 272–277.

80. Shinker, S. A. Cerebrovascular emergencies in pregnancy / S. A. Shinker, J. A. Edlow, K. O'Brien // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. – 2015. – Vol. 29. – P. 721–731.
81. Stroke and Cerebrovascular Disease in Pregnancy. Incidence, Temporal Trends, and Risk Factors / S. Liu, W.-S. Chan, J. G. Ray [et al.] // *Stroke*. – 2019. – Vol. 50. – P. 13–20.
82. Yger, M. Cerebrovascular events during pregnancy and puerperium / M. Yger, D. Weisenburger-Lile, S. Alamowitch // *Revue Neurologique*. – 2021. – Vol. 177. – P. 203–214.
83. Maternal cardiovascular function in normal pregnancy: evidence of maladaptation to chronic volume overload / K. Melchiorre, R. Sharma, A. Khalil, B. Thilaganathan // *Hypertension*. – 2016. – Vol. 67. – P. 754–762.
84. Persistent maternal cardiac dysfunction after preeclampsia identifies patients at risk for recurrent preeclampsia / H. Valensise, D. Lo Presti, G. Gagliardi [et al.] // *Hypertension*. – 2016. – Vol. 67. – P. 748–753.
85. Acute cardiac effects of severe pre-eclampsia / A. J. Vaught, L. C. Kovell, L. M. Szymanski [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2018. – Vol. 72. – P. 1–11.
86. Parikh, P. Peripartum Cardiomyopathy and preeclampsia: overlapping diseases of pregnancy / P. Parikh, L. Blauwet // *Current Hypertension Reports*. – 2018. – Vol. 20. – Article 69.
87. Percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with migraine: the PREMIUM trial / J. M. Tobis, A. Charles, S. D. Silberstein [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2017. – Vol. 70. – P. 2766–2774.
88. Bushnell, C. D. Migraines during pregnancy linked to stroke and vascular diseases: US population based case-control study / C. D. Bushnell, M. Jamison, A. H. James // *BMJ*. – 2009. – Vol. 338. – Article b664.
89. Mas, J. L. Stroke in pregnancy and the puerperium / J. L. Mas, C. Lamy // *Journal of Neurology*. – 1998. – Vol. 245, № 6-7. – P. 305–313.

90. Salisbury, M. Stroke in young women / M. Salisbury, G. Pfeffer, S. Yip // Canadian Journal of Neurological Sciences. – 2011. – Vol. 38, № 3. – P. 404–410.
91. Risk factors for perinatal arterial ischaemic stroke: a large case-control study / A. L. Sorg, R. von Kries, M. Klemme [et al.] // Developmental Medicine & Child Neurology. – 2020. – Vol. 62, № 4. – P. 513–520.
92. Ischemic Stroke during Pregnancy and Puerperium / E. D. Zotto, A. Giossi, I. Volonghi [et al.] // Stroke Research and Treatment. – 2011. – Vol. 2011. – Article ID 606780.
93. Martin, P. J. Causes of ischaemic stroke in the young / P. J. Martin, T. P. Enevoldson, P. R. Humphrey // Postgraduate Medical Journal. – 1997. – Vol. 73, № 855. – P. 8–16.
94. Mechanisms and outcomes of stroke during pregnancy and the postpartum period: A cross-sectional study / E. C. Miller, S. Yaghi, A. K. Boehme [et al.] // Neurology: Clinical Practice. – 2016. – Vol. 6, № 1. – P. 29–39.
95. Cerebral venous and sinus thrombosis in women / J. M. Coutinho, J. M. Ferro, P. Canhão [et al.] // Stroke. – 2009. – Vol. 40. – P. 2356–2361.
96. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/ American Stroke Association / G. Saposnik, F. Barinagarrementeria, R. D. Brown Jr. [et al.] // Stroke. – 2011. – Vol. 42. – P. 1158–1192.
97. Ghatge, S. Cerebral venous sinus thrombosis following accidental dural puncture and epidural blood patch / S. Ghatge, S. Uppugonduri, Z. Kamarzaman // International Journal of Obstetric Anesthesia. – 2008. – Vol. 17. – P. 267–270.
98. Lanska, D. J. Risk factors for peripartum and postpartum stroke and intracranial venous thrombosis / D. J. Lanska, R. J. Kryscio // Stroke. – 2000. – Vol. 31. – P. 1274–1282.
99. Wiszniewska, M. Cerebral venous thrombosis in pregnancy: a case report / M. Wiszniewska, U. Włodarczyk // Obstetrics & Gynecology International Journal. – 2021. – Vol. 12, № 6. – P. 360–362.

100. Safety of pregnancy after cerebral venous thrombosis: results of the ISCVT (International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis)-2 PREGNANCY Study / D. Aguiar de Sousa, P. Canhao, I. Crassard [et al.] // *Stroke*. – 2017. – Vol. 48. – P. 3130–3133.
101. Elkind, M. S. Why now? Moving from stroke risk factors to stroke triggers / M. S. Elkind // *Current Opinion in Neurology*. – 2007. – Vol. 20. – P. 51–57.
102. Herpesvirus infections and childhood arterial ischemic stroke: results of the VIPS study / M. S. Elkind, N. K. Hills, C. A. Glaser [et al.] // *Circulation*. – 2016. – Vol. 133. – P. 732–741.
103. Esenwa, C. C. Inflammatory risk factors, biomarkers and associated therapy in ischaemic stroke / C. C. Esenwa, M. S. Elkind // *Nature Reviews Neurology*. – 2016. – Vol. 12. – P. 594–604.
104. Predisposing factors, diagnosis, treatment and prognosis of cerebral venous thrombosis during pregnancy and postpartum: a case-control study / H. Gao, B. J. Yang, L. P. Jin, X. F. Jia // *Chinese Medical Journal*. – 2011. – Vol. 124. – P. 4198–4204.
105. Miller, E. C. Infection and stroke: an update on recent progress / E. C. Miller, M. S. Elkind // *Current Neurology and Neuroscience Reports*. – 2016. – Vol. 16. – Article 2.
106. Макацария, Н. А. Клиническое значение контроля маркеров эндотелиопатии, воспаления и системы гемостаза в прогнозировании и профилактике осложненного течения многоплодной беременности : специальность 14.01.01 «Акушерство и гинекология» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Макацария Наталия Александровна; ГОУВПО «Московская медицинская академия». – Москва, 2012. – 161 с.
107. Infections and risk of peripartum stroke during delivery admissions / E. C. Miller, M. Gallo, E. R. Kulick [et al.] // *Stroke*. – 2018. – Vol. 49. – P. 1129–1134.
108. Aguiar de Sousa, D. Safety of pregnancy after cerebral venous thrombosis: a systematic review / D. Aguiar de Sousa, P. Canhão, J. M. Ferro // *Stroke*. – 2016. – Vol. 47, № 3. – P. 713–718.

109. Cerebral venous thrombosis-a primer for the haematologist / S. E. Thorell, A. R. Parry-Jones, M. Punter [et al.] // *Blood Reviews*. – 2015. – Vol. 29, № 1. – P. 45–50.
110. Silver, R. Thrombosis, thrombophilia, and thromboembolism / R. Silver, C. Lockwood // *American College of Obstetricians and Gynecologists Clinical Updates in Women's Health Care*. – 2016. – Vol. 15, № 3.
111. McLean, K. Venous thromboembolism and stroke in pregnancy / K. McLean, M. Cushman // *Hematology: the American Society of Hematology Education Program*. – 2016. – Vol. 2016, № 1. – P. 243–250.
112. Этиопатогенетические факторы риска развития инсульта у беременных / Э. А. Баяндурян, Н. В. Самбурова, Е. В. Аничкова [и др.] // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2019. – Т. 13, № 3. – С. 217-226.
113. Реальная практика применения клинических рекомендаций по профилактике риска венозных тромбозных осложнений во время беременности, родов и послеродовом периоде / М. Д. Андреева, Д. В. Фролов, Д. А. Яковлева, Э. А. Баяндурян // *Бюллетень медицинской науки*. – 2023. – № 2(30). – С. 116-122.
114. Intracerebral hemorrhage in pregnancy: frequency, risk factors, and outcome / B. T. Bateman, H. C. Schumacher, C. D. Bushnell [et al.] // *Neurology*. – 2006. – Vol. 67. – P. 424–429.
115. Patient Characteristics and Outcomes After Hemorrhagic Stroke in Pregnancy / L. R. Leffert, C. R. Clancy, B. T. Bateman [et al.] // *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. – 2015. – Vol. 8, № 6 (Suppl. 3). – P. S170–S178.
116. Peripartum subarachnoid hemorrhage: nationwide data and institutional experience / B. T. Bateman, V. A. Olbrecht, M. F. Berman [et al.] // *Anesthesiology*. – 2012. – Vol. 116. – P. 324–333.
117. Khan, M. Haemorrhagic strokes in pregnancy and puerperium / M. Khan, M. Wasay // *International Journal of Stroke*. – 2013. – Vol. 8, № 4. – P. 265–272.
118. The impact of pregnancy on hemorrhagic stroke in young women / E. C. Miller, K. M. Sundheim, J. Z. Willey [et al.] // *Cerebrovascular Diseases*. – 2018. – Vol. 46. – P. 10–15.

119. Eggert, S. M. Subarachnoid haemorrhage following spinal anaesthesia in an obstetric patient / S. M. Eggert, K. A. Eggers // *British Journal of Anaesthesia*. – 2001. – Vol. 86. – P. 442–444.
120. Foo, L. Maternal death from stroke: a thirty year national retrospective review / L. Foo, S. Bewley, A. Rudd // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2013. – Vol. 171. – P. 266–270.
121. Grammatis, A. L. Ischaemic stroke and pre-eclampsia in the third trimester of pregnancy: a diagnostic and therapeutic challenge / A. L. Grammatis, H. L. Catton, D. Hilton // *BMJ Case Reports*. – 2019. – Vol. 12, № 12. – Article e229635.
122. Stroke and severe preeclampsia and eclampsia: a paradigm shift focusing on systolic blood pressure / J. N. Martin Jr., B. D. Thigpen, R. C. Moore [et al.] // *Obstetrics & Gynecology*. – 2005. – Vol. 105. – P. 246–254.
123. Reversible cerebral segmental vasoconstriction / G. K. Call, M. C. Fleming, S. Sealfon [et al.] // *Stroke*. – 1988. – Vol. 19. – P. 1159–1170.
124. Cerebrovascular complications of pregnancy and the postpartum period / A. Razmara, K. Bakhadirov, A. Batra, S. Feske // *Current Cardiology Reports*. – 2014. – Vol. 16. – Article 1.
125. Fulminant postpartum cerebral vasoconstriction syndrome / J. E. Fugate, E. F. Wijdicks, J. E. Parisi [et al.] // *Archives of Neurology*. – 2012. – Vol. 69. – P. 111–117.
126. Clinical worsening in reversible cerebral vasoconstriction syndrome / B. S. Katz, J. E. Fugate, S. F. Ameriso [et al.] // *JAMA Neurology*. – 2014. – Vol. 71. – P. 68–73.
127. Reversible cerebral vasoconstriction syndromes: analysis of 139 cases / A. B. Singhal, R. A. Hajj-Ali, M. A. Topcuoglu [et al.] // *Archives of Neurology*. – 2011. – Vol. 68. – P. 1005–1012.
128. Hammer, E. S. Cerebrovascular Dysfunction in Preeclamptic Pregnancies / E. S. Hammer, M. J. Cipolla // *Current Hypertension Reports*. – 2015. – Vol. 17, № 8. – Article 64.
129. Preeclampsia: Association With Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome and Stroke / M. McDermott, E. C. Miller, T. Rundek [et al.] // *Stroke*. – 2018. – Vol. 49, № 3. – P. 524–530.

130. Sells, C. M. Stroke in Pregnancy / C. M. Sells, S. K. Feske // *Seminars in Neurology*. – 2017. – Vol. 37, № 6. – P. 669–678.
131. Posterior reversible encephalopathy syndrome in 46 of 47 patients with eclampsia / J. Brewer, M. Y. Owens, K. Wallace [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2013. – Vol. 208. – P. 468.e1–468.e6.
132. Incidence of posterior reversible encephalopathy syndrome in eclamptic and patients with preeclampsia with neurologic symptoms / M. Mayama, K. Uno, S. Tano [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2016. – Vol. 215. – P. 239.e1–239.e5.
133. Ischemic Stroke during Pregnancy and Puerperium / E. Del Zotto, A. Giossi, I. Volonghi [et al.] // *Stroke Research and Treatment*. – 2011. – Vol. 2011. – Article 606780.
134. O'Neal, M. A. Stroke in pregnancy: a case-oriented review / M. A. O'Neal, S. K. Feske // *Practical Neurology*. – 2016. – Vol. 16. – P. 23–34.
135. Global incidence and risk factors of pregnancy-related stroke: a systematic review and meta-analysis of over 270 million women / M. Nourollahpour Shiadeh, K. Pakdaman, A. Esmaeilnia Shirvani [et al.] // *BMC Pregnancy and Childbirth*. – 2025. – Vol. 25, № 1. – Article 83.
136. Pulmonary embolism and stroke in relation to pregnancy: how can high-risk women be identified? / H. S. Ros, P. Lichtenstein, R. Bellocco [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2002. – Vol. 186, № 2. – P. 198–203.
137. Инсульт и беременность: основные факторы риска / Г. К. Тайтубаева, И. А. Грибачева, Е. В. Петрова, Т. Ф. Попова // *Исследования и практика в медицине*. – 2017. – Т. 4, № 4. – С. 27-34.
138. Муцаева, З. Д. Особенности течения беременности и родов у многорожавших женщин : специальность 14.00.01 : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Муцаева Зарган Джунаидовна. – Москва, 2007. – 255 с.

139. Pregnant women with congenital heart disease: cardiac, anesthetic and obstetrical implications / S. M. Fernandes, K. W. Arendt, M. J. Landzberg [et al.] // *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. – 2010. – Vol. 8, № 3. – P. 439–448.
140. Girot, M. Smoking and stroke / M. Girot // *Presse Medicale*. – 2009. – Vol. 38, № 7-8. – P. 1120–1125.
141. Association between the reproductive health of young women and cardiovascular disease in later life: umbrella review / K. Okoth, J. S. Chandan, T. Marshall [et al.] // *BMJ*. – 2020. – Vol. 371. – Article m3502.
142. Management of prosthetic valve thrombosis complicated by ischemic stroke in pregnancy / A. Guner, M. Kalçık, E. Bayam, S. Kalkan, M. Ozkan // *Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition)*. – 2019. – Vol. 38, № 11. – P. 833–834.
143. Essa, H. Atrial Fibrillation and Stroke / H. Essa, A. M. Hill, G. Y. H. Lip // *Cardiac Electrophysiology Clinics*. – 2021. – Vol. 13, № 1. – P. 243–255.
144. Overell, J. R. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies / J. R. Overell, I. Bone, K. R. Lees // *Neurology*. – 2000. – Vol. 55, № 8. – P. 1172–1179.
145. Wiebers, D.O. Ischemic cerebrovascular complication of pregnancy / D.O. Wiebers // *Archives of Neurology*. – 1985. – Vol. 42, № 11. – P. 1106–1113.
146. Баяндурян, Э. А. Использование искусственного интеллекта при прогнозировании острого нарушения мозгового кровообращения в акушерской практике / Э. А. Баяндурян, М. Д. Андреева // *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение*. – 2024. – Т. 12, № 2(44). – С. 7-13.
147. Feske, S. K. Cerebrovascular disorders complicating pregnancy / S. K. Feske, A. B. Singhal // *Continuum (Minneapolis, Minn)*. – 2014. – Vol. 20, № 1 (Neurology of Pregnancy). – P. 80–99.
148. Cerebral Vascular Accident in Young Women: A Problem for Pregnancy and Contraception? Report of Two Cases / A. L. M. Fernandes, A. H. S. L. Araujo, C. C. Fonseca [et al.] // *Aspects of Biomedical and Clinical Case Reports*. – 2020. – Vol. 3, № 3. – P. 178–185.

149. Комбинированные гормональные контрацептивы как фактор риска нарушений мозгового кровообращения / М. Г. Новосартян, Н. В. Самбурова, Е. В. Аничкова [и др.] // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2020. – Т. 14, № 1. – С. 69-79.
150. Matched case-control study on factor V Leiden and the prothrombin G20210A mutation in patients with ischemic stroke/transient ischemic attack up to the age of 60 years / W. Lalouschek, M. Schillinger, K. Hsieh [et al.] // *Stroke*. – 2005. – Vol. 36, № 7. – P. 1405–1409.
151. Ischaemic stroke with ovarian hyperstimulation syndrome / A. Qazi, A. N. Ahmed, M. P. Qazi [et al.] // *Journal of the Pakistan Medical Association*. – 2008. – Vol. 58, № 7. – P. 411–413.
152. Feske, S. K. Cerebrovascular Disorders Complicating Pregnancy / S. K. Feske, A. B. Singhal // *Neurology of Pregnancy*. – 2014. – Vol. 20, № 1. – P. 80–99.
153. Davie, C. A. Stroke and pregnancy / C. A. Davie, P. O'Brien // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 2008. – Vol. 79, № 3. – P. 240–245.
154. Шаповалова, О. А. Гестационно обусловленные предпосылки для материнского нарушения мозгового кровообращения / О. А. Шаповалова, В. А. Новикова, А. С. Оленев // *Практическая медицина*. – 2018. – № 6. – С. 77-84.
155. Crump, C. Preterm Delivery and Long-Term Risk of Stroke in Women: A National Cohort and Cosibling Study / C. Crump, J. Sundquist, K. Sundquist // *Circulation*. – 2021. – Vol. 143, № 21. – P. 2032–2044.
156. Pregnancy-Associated Stroke / B. D. Sanders, M. G. Davis, S. L. Holley, J. C. Phillippi // *Journal of Midwifery & Women's Health*. – 2018. – Vol. 63, № 1. – P. 23–32.
157. Crump, C. Stroke Risks in Adult Survivors of Preterm Birth: National Cohort and Cosibling Study / C. Crump, J. Sundquist, K. Sundquist // *Stroke*. – 2021. – Vol. 52, № 8. – P. 2609–2617.
158. Inherited thrombophilia: implication for prevention and treatment of venous thromboembolism / A. Coppola, A. Tufano, A. M. Cerbone [et al.] // *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. – 2009. – Vol. 35, № 7. – P. 683–694.

159. Stella, C. L. Fetal thrombophilia, perinatal stroke, and novel ideas about CP / C. L. Stella, H. Y. How, B. M. Sibai // *OBG Management*. – 2008. – Vol. 20, № 10. – P. 26–34.
160. Беременность у женщин с ишемическим инсультом и тромбофилией в анамнезе / А. Д. Макацария, С. В. Акинъшиина, В. О. Бицадзе [и др.] // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2015. – Т. 9, № 2. – С. 89-98.
161. Infertility, recurrent pregnancy loss, and risk of stroke: pooled analysis of individual patient data of 618 851 women / C. Liang, H. F. Chung, A. J. Dobson [et al.] // *BMJ*. – 2022. – Vol. 377. – Article e070603.
162. Суконцева, Т. А. К вопросу о патогенезе тромбозов при антифосфолипидном синдроме / Т. А. Суконцева, О. Ю. Каплина // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2018. – Т. 12, № 3. – С. 72-78.
163. Pregnancy outcome in patients with antiphospholipid syndrome after cerebral ischaemic events: an observational study / R. Fischer-Betz, C. Specker, R. Brinks, M. Schneider // *Lupus*. – 2012. – Vol. 21, № 11. – P. 1183–1189.
164. Ischemic stroke in young women: risk of recurrence during subsequent pregnancies / C. Lamy, J. B. Hamon, J. Coste, J. L. Mas // *Neurology*. – 2000. – Vol. 55, № 2. – P. 269–274.
165. Reduced ADAMTS13 levels in patients with acute and chronic cerebrovascular disease / F. Denorme, P. Kraft, I. Pareyn [et al.] // *PLOS One*. – 2017. – Vol. 12, № 6. – Article e0179258.
166. Stroke in Pregnancy and Review of Current Literature: Arterial Spin-Labeling MRI Can Identify the Presence and Intensity of Collateral Circle / A. Morello, T. Casseri, M. Acampa [et al.] // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. – 2018. – Vol. 27, № 12. – P. 3575–3577.
167. Terón, I. Causes and Treatment of Acute Ischemic Stroke During Pregnancy / I. Terón, M. S. Eng, J. M. Katz // *Current Treatment Options in Neurology*. – 2018. – Vol. 20, № 6. – Article 21.

168. A stroke diagnózisa és kezelése terhesség alatt [Diagnosis and treatment of stroke during pregnancy] / M. Vanya, I. Devosa, D. Szok [et al.] // *Neuropsychopharmacologia Hungarica*. – 2016. – Vol. 18, № 3. – P. 143–146.
169. Cerebrovascular disease in pregnancy and puerperium: perspectives from neuroradiologists / N. Wang, X. Shen, G. Zhang [et al.] // *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*. – 2021. – Vol. 11, № 2. – P. 838–851.
170. Wu, Ya. Research progress of pregnancy-related cerebrovascular diseases / Ya. Wu, B. Peng // *Chinese Journal of Cerebrovascular Diseases (Electronic Edition)*. – 2020. – Vol. 14, № 6. – P. 322–326.
171. Treatment patterns and short-term outcomes in ischemic stroke in pregnancy or postpartum period / L. R. Leffert, C. R. Clancy, B. T. Bateman [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2016. – Vol. 214, № 6. – P. 723.e1–723.e11.
172. Acute Management of Ischemic Stroke During Pregnancy / L. D. Pacheco, G. D. V. Hankins, A. F. Saad, G. R. Saade // *Obstetrics & Gynecology*. – 2019. – Vol. 133, № 5. – P. 933–939.
173. Increased Risk of Pregnancy Complications After Stroke: The FUTURE Study (Follow-Up of Transient Ischemic Attack and Stroke Patients and Unelucidated Risk Factor Evaluation) / M. E. van Alebeek, M. de Vrijer, R. M. Arntz [et al.] // *Stroke*. – 2018. – Vol. 49, № 4. – P. 877–883.
174. Acute ischemic stroke in a third trimester of pregnancy - cesarean section followed by mechanical thrombectomy / M. Wiącek, R. Kaczorowski, A. Oboz-Adaś [et al.] // *International Journal of Neuroscience*. – 2020. – Vol. 130, № 7. – P. 739–742.
175. European Stroke Organisation guidelines on stroke in women: Management of menopause, pregnancy and postpartum / Ch. Kremer, Z. Gdovinova, Ya. Bejot [et al.] // *European Stroke Journal*. – 2022. – Vol. 7, № 2. – P. I–XIX.
176. Ischemic Stroke in Pregnancy : A Practical Focus on Neuroimaging and Reperfusion Therapy / M. Wiącek, A. Oboz-Adaś, K. Kuźniar [et al.] // *Clinical Neuroradiology*. – 2023. – Vol. 33, № 1. – P. 31–39.
177. Оруджова, Э. А. Клиническое значение определения антифосфолипидных антител и генетической тромбофилии у беременных с ранней и поздней формами

задержки роста плода : специальность 3.1.4. «Акушерство и гинекология» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Оруджова Эмира Афлатуновна; Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). – Москва, 2024. – 145 с.

178. Evidence that high von Willebrand factor and low ADAMTS-13 levels independently increase the risk of a non-fatal heart attack / J. T. Crawley, D. A. Lane, M. Woodward [et al.] // J Thromb Haemost. – 2008. – Vol. 6. – № 4. – P. 583-588.

179. Акиншина, С. В. Клиническое значение выявления генетической и приобретенной тромбофилии при ведении беременности, родов и послеродового периода у пациенток с тромботическими осложнениями в анамнезе : специальность 14.00.01 «Акушерство и гинекология» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Акиншина Светлана Владимировна; ГОУВПО «Московская медицинская академия». – Москва, 2011. – 160 с.

180. Андреева, М. Д. Вопросы патогенеза и профилактики повторных репродуктивных потерь у пациенток с тромбофилией : специальность 14.01.01 «Акушерство и гинекология» : диссертация ... доктора медицинских наук / Андреева Маргарита Дарчоевна; Первый московский государственный медицинский университет. им. И.М. Сеченова. – Москва, 2016. – 246 с.

181. Панфилова, О. Ю. Клиническое значение выявления тромбофилии, маркеров воспаления и эндотелиопатии для прогнозирования и профилактики повторной преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты и отслойки хорио : специальность 14.01.01 «Акушерство и гинекология» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Панфилова Ольга Юрьевна; ГОУВПО «Московская медицинская академия». – Москва, 2012. – 121 с.

182. Воробьев, А. В. Основные принципы стратегии профилактики тромбоэмболических осложнений в процессе ведения онкогинекологических больных : специальности 3.1.4. «Акушерство и гинекология» ; 3.1.6. «Онкология, лучевая терапия» : диссертация ... доктора медицинских наук / Воробьев Александр Викторович; Первый Московский государственный медицинский

университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2025. – 435 с.

183. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023680299 Российская Федерация. Программа прогнозирования острого нарушения мозгового кровообращения на прегравидарном этапе нейронными сетями : № 2023669633 : заявл. 26.09.2023 : опубл. 28.09.2023 / В. А. Акиньшина, Э. А. Баяндурян, М. Д. Андреева, А. А. Халафян ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный университет».

184. Агаян, Р. А. Исходный соматический статус как предиктор преждевременных родов : влияние на репродуктивные результаты : специальность 3.1.4. «Акушерство и гинекология» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Агаян Рузан Арменовна; ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии». – Краснодар, 2022. – 158 с.

185. Комиссарова, Ю. В. Оптимизация программы экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов с учетом ангиогенных факторов : специальность 14.01.01 «Акушерство и гинекология» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Комиссарова Юлия Валериевна; ГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН». – Москва, 2010. – 122 с.

186. Ведение беременности у пациенток с ишемическим инсультом в анамнезе / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе, Д. Х. Хизроева, С. В. Акиньшина // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – Т. 61. – № 4. – С. 75-89.

187. Прогнозирование стадии распространения заболевания у пациентов, страдающих аденомиозом, нейронными сетями / А. А. Халафян, Л. Ю. Карахалис, Н. С. Папова [и др.] // Врач и информационные технологии. – 2018. – № 4. – С. 67-74.

188. Хвесик, А. А. Роль генетически обусловленной тромбофилии в развитии гестационных и перинатальных осложнений, их профилактика и лечение : специальность 3.1.4. «Акушерство и гинекология» : диссертация ... кандидата

медицинских наук / Хвесик Анна Андреевна; ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького». – Донецк, 2025. – 182 с.

189. Оценка состояния системы гемостаза при физиологически протекающей беременности (методические рекомендации) / А. П. Момот, М. Г. Николаева, Г. В. Сердюк [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2018. – Т. 18, № 3-2. – С. 2-37.

190. Тромбоэластография в акушерской практике / С. В. Баринов, И. В. Медяникова, Ю. И. Тирская [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2022. – Т. 21, № 2. – С. 63-68.

191. Оруджова, Э. А. Антифосфолипидные антитела, генетическая тромбофилия и задержка внутриутробного роста плода / Э. А. Оруджова // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2021. – Т. 15. – № 6. – С. 695-704. – DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.278.

192. Акиньшина, С. В. Значение оценки системы гемостаза для определения тактики ведения беременности у пациенток с ишемическим инсультом в анамнезе / С. В. Акиньшина, А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2014. – Т. 8. – № 1. – С. 15-25.

193. Колосков, А. В. Металлопротеаза ADAMTS-13 / А. В. Колосков, А. А. Мангушло // Гематология и трансфузиология. – 2019. – Т. 64, № 4. – С. 471-482.

194. Helms, A. K. Pregnancy and stroke / A. K. Helms, S. J. Kittner // CNS Spectrums. – 2005. – Vol. 10, № 7. – P. 580–587.

195. Transient focal neurological deficits during pregnancy in carriers of inherited thrombophilia / M. J. Kupferminc, D. Yair, N. M. Bornstein [et al.] // Stroke. – 2000. – Vol. 31, № 4. – P. 892–895.

196. Antiphospholipid antibodies and risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in young women in the RATIO study: a case-control study / R. T. Urbanus, B. Siegerink, M. Roest [et al.] // The Lancet Neurology. – 2009. – Vol. 8, № 11. – P. 998–1005.

197. Катастрофический антифосфолипидный синдром. Вопросы патогенеза / В. О. Бицадзе, Д. Х. Хизроева, Л. Э. Идрисова [и др.] // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2015. – Т. 9, № 2. – С. 32-53.
198. Krone, K. A. Impaired fibrinolysis in the antiphospholipid syndrome / K. A. Krone, K. L. Allen, K. R. McCrae // *Current Rheumatology Reports*. – 2010. – Vol. 12, № 1. – P. 53–57.
199. Mechanism of antiphospholipid antibody-mediated thrombosis in antiphospholipid syndrome / L. Yang, R. Guo, H. Liu [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2025. – Vol. 16. – Article 1527554.
200. Triple positive profile in antiphospholipid syndrome: prognosis, relapse and management from a retrospective multicentre study / C. Laurent, L. Ricard, Y. Nguyen, [et al.] // *RMD Open*. – 2023. – Vol. 9, № 1. – Article e002534.
201. Park, S. Back to basics: the coagulation pathway / S. Park, J. K. Park // *Blood Res*. – 2024. – Vol. 59. – № 1. – P. 35.
202. Кирющенко, П. А. Патофизиологические механизмы влияния антифосфолипидного синдрома на течение беременности / П. А. Кирющенко, В. И. Сидельникова // *Эффективная фармакотерапия*. – 2010. – № 4. – С. 24-27.
203. Менжинская, И. В. Патофизиологические механизмы развития акушерского антифосфолипидного синдрома / И. В. Менжинская, Л. В. Ванько // *Акушерство и гинекология*. – 2018. – № 1. – С. 5-12.
204. Urbanus, R. T. Antiphospholipid antibodies and the protein C pathway / R. T. Urbanus, B. de Laat // *Lupus*. – 2010. – Vol. 19, № 4. – P. 394–399.
205. Antiphospholipid antibodies and the protein C pathway / N. L. Esmon, O. Safa, M. D. Smirnov, C. T. Esmon // *Journal of Autoimmunity*. – 2000. – Vol. 15, № 2. – P. 221–225.
206. Бабаева, Н. Н. Кызы. Дородовое консультирование беременных с тромбозами и ишемическими инсультами в анамнезе : специальность 3.1.4. «Акушерство и гинекология» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Бабаева Нигяр Наби Кызы; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный

медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2022. – 151 с.

207. Профилактика повторного развития задержки роста плода у пациенток с циркуляцией антифосфолипидных антител и генетической тромбофилией / Э. А. Оруджова, В. О. Бицадзе, М. В. Третьякова [и др.] // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2022. – Т. 16, № 2. – С. 134-142.

208. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / S. M. Bates, I. A. Greer, S. Middeldorp [et al.] // *Chest*. – 2012. – Vol. 141, № 2 (Suppl.). – P. e691S–e736S.

209. Cervera, R. The management of pregnant patients with antiphospholipid syndrome / R. Cervera, J. Balasch // *Lupus*. – 2004. – Vol. 13, № 9. – P. 683–687.

210. Lupus and the antiphospholipid syndrome in pregnancy and obstetrics: clinical characteristics, diagnosis, pathogenesis, and treatment / A. Tincani, C. Bazzani, S. Zingarelli, A. Lojacono // *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. – 2008. – Vol. 34, № 3. – P. 267–273.

211. Treatment of pregnant patients with antiphospholipid syndrome / A. Tincani, W. Branch, R. A. Levy [et al.] // *Lupus*. – 2003. – Vol. 12, № 7. – P. 524–529.

212. Передеряева, Е. Б. Роль тромбофилии в патогенезе осложнений беременности у женщин с метаболическим синдромом / Е. Б. Передеряева, Т. Б. Пшеничникова, А. Д. Макацария // *Практическая медицина*. – 2013. – № 7(76). – С. 32-41.

213. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности / В. О. Бицадзе, А. Д. Макацария, Д. Х. Хизроева [и др.] // *Практическая медицина*. – 2012. – № 9(65). – С. 24-31.

214. Katsafanas, C. Pregnancy and stroke risk in women / C. Katsafanas, C. Bushnell // *Neurobiology of Disease*. – 2022. – Vol. 169. – Article 105735.

215. Опыт применения цитратного диализа в лечении послеродового сепсиса / Г. А. Пенжоян, М. Д. Андреева, В. В. Пономарев [и др.] // *Кубанский научный медицинский вестник*. – 2020. – Т. 27, № 1. – С. 135-145.