

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

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва 2026

Работа выполнена в федеральном государственном образовательном учреждении высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Андреева Маргарита Дарчиевна

Официальные оппоненты:

Габидуллина Рушанья Исмагиловна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии имени В.С. Груздева, заведующий кафедрой

Зайнулина Марина Сабировна – доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Родильный дом №6 имени профессора В.Ф. Снегирева», главный врач

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

Защита диссертации состоится «26» октября 2026 г. в 14:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.28 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Zubovskiy bulvar, d.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2026 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета ДСУ 208.001.28

доктор медицинских наук, профессор

Семиков Василий Иванович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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. 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. При этом исследований, посвященных выделению факторов риска у беременных нам не встретилось.

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. То же 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. Другие авторы предлагают использовать не только аспирин, но и препараты гепарина в профилактических дозах комбинированно. 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

В проведённом исследовании продемонстрировано, 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: обсервационное 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, снижение активности металлопротеиназы 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 последипломного 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 ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России.

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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

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 подверглась 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, перенёвшие 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). 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.

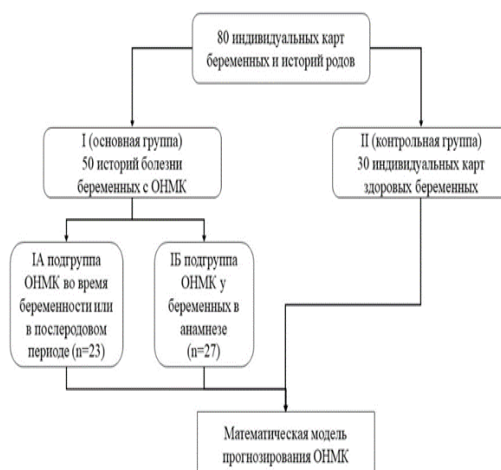


Рисунок 1 – дизайн I (ретроспективного) этапа исследования

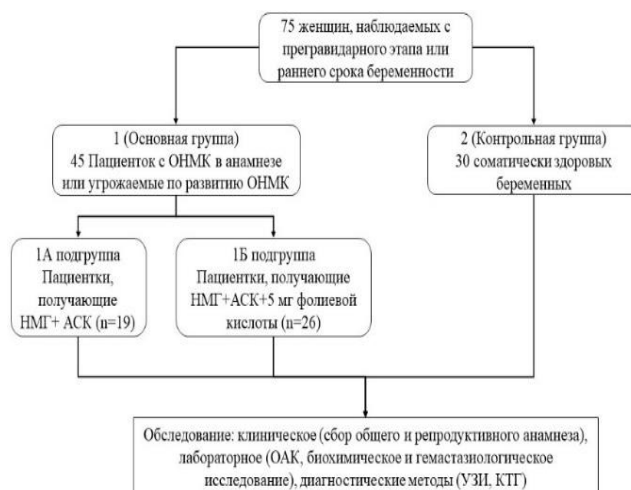


Рисунок 2 – дизайн II (проспективного этапа исследования)

Лабораторный этап исследования предусматривал проведение стандартных клинико-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). Обследования проводились в сроки, предусмотренные действующими клиническими протоколами ведения беременности, а при наличии клинических показаний — с увеличением кратности наблюдения.

Оценка функционального состояния системы гемостаза проводилась на основании исследования венозной крови

1. Функциональная активность протеина С
2. Уровень D-димера
3. Концентрация гомоцистеина в сыворотке крови.
4. Диагностика антифосфолипидного синдрома (АФС) проводилась в соответствии с рекомендациями Международного общества по тромбозам и гемостазу.

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

6. Генетические формы тромбофилии выявлялись методом полимеразной цепной реакции.

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. 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. Качественные и категориальные признаки представлялись в виде абсолютных значений и относительных частот (%). Изучена частота экстрагенитальной патологии в группах I и II (таблица). 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 2). 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 1 .

Таблица 1 – 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

Продолжение Таблицы 1

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

В рамках настоящего исследования приоритетное внимание было уделено оценке наследственных факторов, потенциально определяющих склонность к тромботическим осложнениям. 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 (ННМК) 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 3).

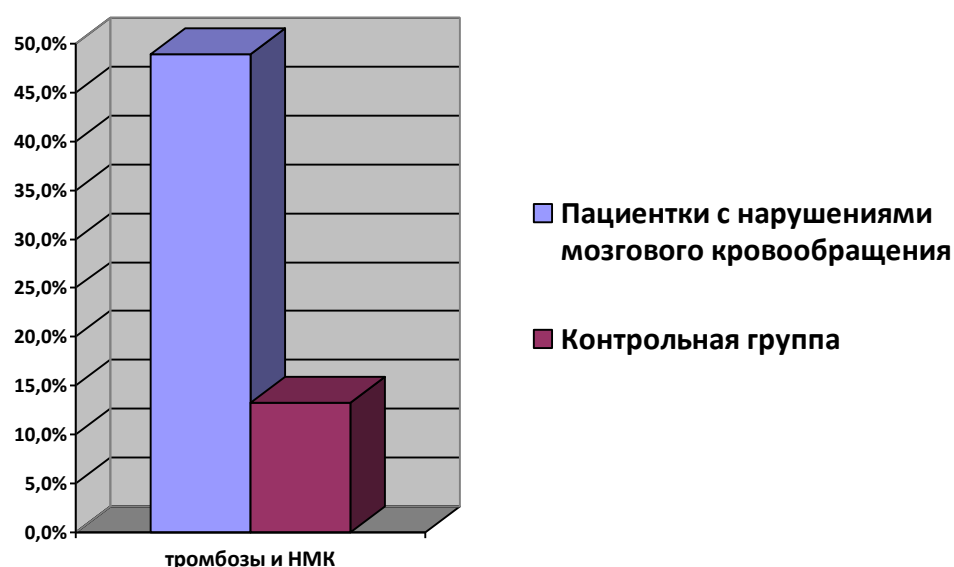


Рисунок 3 - Отягощенный семейный тромботический анамнез

В подгруппе IA ОНМК 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 3).

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.

Анализ распространённости генетических форм тромбофилии выявил выраженные статистически значимые различия между группами.

Таблица 2 – 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
РАI 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

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; РАI 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.

Течение беременности, родов, перипартального периода

В I и II группах исследования проведён углублённый анализ течения всех предшествующих беременностей (таблица 3). Сопоставление данных акушерского анамнеза

продemonстрировало, 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 3 – 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
ЗРП	5	10,0	0	0	0,075
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

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 4.

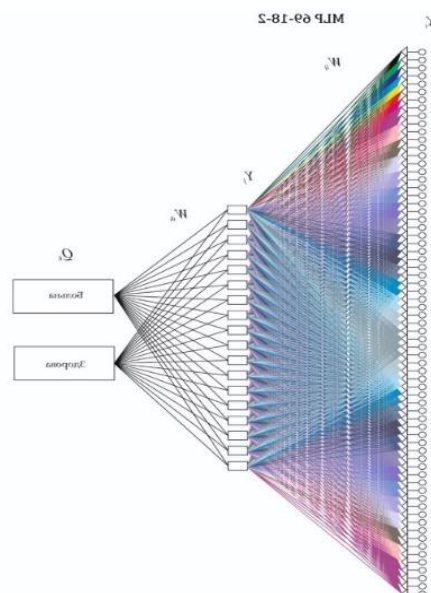


Рисунок 4 – Топология нейронной сети MLP 39-18-2

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). 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 введенных клиничко лабораторных параметров. Интерфейс разработанного приложения представлен на рисунке 5 .

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

Возраст, лет	31	Наследственные НМК	да	АГ на фоне 6-ти	да
ИМТ, кг/м ²	23,8	Заболевания ССС	да	ФПН	да
Менархе, лет	12	Дисплазия	да	Эклампсия	да
Преждевременные роды	1	СПЯ	нет	ЗРП	да
Самоборты/замершие	0	Наслед. тромбофилия	да	ПОНРП	нет
Потеря плода во 2 триместре	1	Лейден	да	ПРЛО	нет
Потеря плода в 3 триместре	0	II фактор (протромбин)	да	Аntenatalная гибель плода	нет
Высшее образование	да	РАI 1	нет	Кровотечение на фоне 6-ти	нет
Профессия	служащая	Протейн S	да	ИМВП во время 6-ти	нет
Курящий партнер	да	Протейн C	нет	Послеродовой эндометрит	нет
Пороки сердца	нет	Антитромбин III	нет	Субинволюция матки	да
Артериальная гипертензия	нет	АФС	нет	Мастит после родов	да
		Гипергомоцистемия	нет		

Результаты прогноза: Больна

Рассчитать **Сброс** **Выход**

Рисунок 5 - 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.

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 82 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. 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.

Анализ показателей тромбоэластограммы, позволяет оценить все звенья свертывающей системы крови, показал значимую разницу между группами в уровне «r+k» (хронометрический показатель, оценивающий время образования сгустка, N=13-20 сек) что показано в таблице 4.

Таблица 4 - Результаты исходной оценки системы гемостаза у пациенток 1 и 2 групп

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 1×10^{-3} М (%), среднее $\pm$ СО	50,6 $\pm$ 4,3	39,4 $\pm$ 1,7	0,000
Агрегация тромбоцитов с ристомидином 1×10^{-3} М (%), среднее $\pm$ СО	43,7 $\pm$ 3,4	41,5 $\pm$ 1,9	0,002
Резистентность к АРС («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
ma (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

На фоне терапии в подгруппах 1 группы после терапии НМГ в сравнении со 2 группой отмечается динамика изменения гемостаза(таблица 5)

Таблица 5 - 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 $\pm$ СО	27,1 $\pm$ 2,8	27,5 $\pm$ 3,3	27,4 $\pm$ 0,6	P ₁₂ =0,673; P ₁₃ =0,571 P ₂₃ =0,871

Продолжение Таблицы 5

Протромбиновое время (сек), среднее $\pm$ СО	103,8 $\pm$ 7,3	103,4 $\pm$ 8,1	101,4 $\pm$ 12,3	P ₁₂ = 0,865; P ₁₃ =0,446 P ₂₃ =0,483
Тромбиновое время (сек), среднее $\pm$ СО	18,9 $\pm$ 1,5	18,3 $\pm$ 1,4	17,3 $\pm$ 2,2	P ₁₂ = 0,865; P ₁₃ =0,446 P ₂₃ =0,483
Фибриноген (г/л), среднее $\pm$ СО	4,1 $\pm$ 0,5	4,0 $\pm$ 0,7	3,5 $\pm$ 0,2	P ₁₂ = 0,598; P ₁₃ =0,000 P ₂₃ =0,000
АТ III, среднее $\pm$ СО	112,4 $\pm$ 21,8	112,8 $\pm$ 21,8	115,2 $\pm$ 19,8	P ₁₂ = 0,951; P ₁₃ =0,644 P ₂₃ =0,667
Агрегация тромбоцитов с АДФ 1 $\times$ 10 ⁻³ М (%), среднее $\pm$ СО	49,1 $\pm$ 3,8	47,8 $\pm$ 3,9	39,4 $\pm$ 1,7	P ₁₂ = 0,27; P ₁₃ =0,000 P ₂₃ =0,000
Агрегация тромбоцитов с ристомидином 1 $\times$ 10 ⁻³ М (%), среднее $\pm$ СО	45,1 $\pm$ 7,2	46,9 $\pm$ 4,2	41,5 $\pm$ 1,9	P ₁₂ = 0,297; P ₁₃ =0,012 P ₂₃ =0,000
Резистентность к APC («Парус-тест»), n (%)	2(10,5)	2(7,7)	1(3,3%)	P ₁₂ =0,744 P ₁₃ =0,305 P ₂₃ =0,465
D-димер (мкг/мл), среднее $\pm$ СО	2,4 $\pm$ 0,7	2,4 $\pm$ 0,6	0,6 $\pm$ 0,5	P ₁₂ = 1; P ₁₃ =0,000 P ₂₃ =0,000
Тромбоэластограмма:				
r+k (сек), среднее $\pm$ СО	18,7 $\pm$ 3,2	19,4 $\pm$ 3,5	20,7 $\pm$ 0,3	P ₁₂ = 0,496; P ₁₃ =0,001 P ₂₃ =0,047
ma (мм), среднее $\pm$ СО	50,9 $\pm$ 5,7	50,6 $\pm$ 4,1	48 $\pm$ 3,0	P ₁₂ = 0,838; P ₁₃ =0,024 P ₂₃ =0,008
ИТП (у.е.), среднее $\pm$ СО	32,4 $\pm$ 5,2	32,7 $\pm$ 4,3	28,2 $\pm$ 1,8	P ₁₂ = 0,833; P ₁₃ =0,000 P ₂₃ =0,000

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 (таблица 6)

Таблица 6- 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 критерияльные АФА			

Дополнительно был проведен анализ распространённости тромбофилических дефектов у пациенток 1 группы в зависимости от варианта нарушения мозгового кровотока: у 10 пациенток с венозными НМК и у 15-ти с артериальными НМК Антитела к металлопротеиназе ADAMTS-13 были обнаружены у (11,1%) пациенток). 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. (рис. 6)

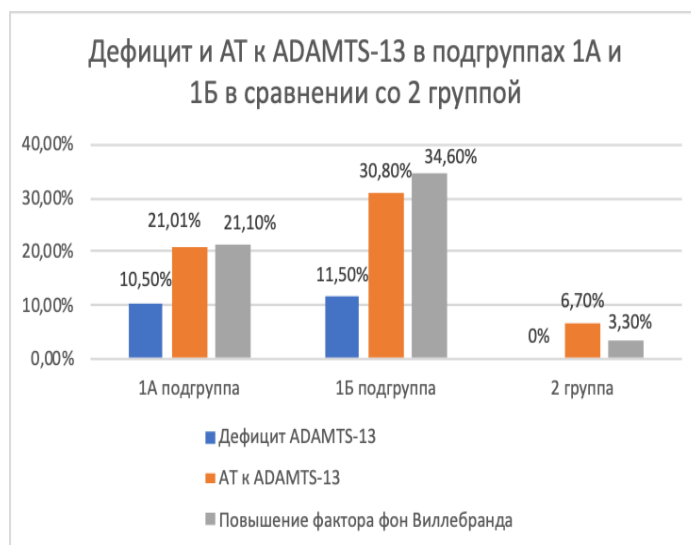


Рисунок 6 - Дефицит ADAMTS-13 и АТ к ADAMTS-13 в подгруппах 1 группы в сравнении со 2 группой

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

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% 145 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.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Баяндурян Э.А., Самбунова Н.В., Аничкова Е.В., Шкода А.С., Бицадзе В.О. Этиопатогенетические факторы риска развития инсульта у беременных **Акушерство, гинекология и репродукция.** – 2019. – Т. 13, № 3. – С. 217-226 [**Scopus**]

2. Баяндурян Э.А., Андреева М.Д. Использование искусственного интеллекта при прогнозировании острого нарушения мозгового кровообращения в акушерской практике **Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение.** – 2024. – Т. 12, № 2(44). – С. 7-13.

3. Андреева М.Д., Фролов Д.В., Яковлева Д.А., Баяндурян Э.А. Реальная практика применения клинических рекомендаций по профилактике риска венозных тромбоэмболических осложнений во время беременности родов, и в послеродовом периоде// **Бюллетень медицинской науки.** – 2023. – № 2(30). – С. 116-122.

4. Пенжоян Г.А., Андреева М.Д., Пономарев В.В., Гончаренко С.И., Баяндурян Э.А., Новосартян М.Г., Казанчи Ф.Б. Опыт применения цитратного диализа в лечении послеродового сепсиса / **Кубанский научный медицинский вестник.** – 2020. – Т. 27, № 1. – С. 135-145

5. Новосартян М.Г., Самбунова Н.В., Аничкова Е.В., Баяндурян Э.А., Андреева М.Д., Бицадзе В.О. Комбинированные гормональные контрацептивы как фактор риска нарушений мозгового кровообращения// **Акушерство, гинекология и репродукция.** – 2020. – Т. 14, № 1. – С. 69-79

6. Акиншина В.А., Баяндурян Э.А., Андреева М.Д., Халафян А.А. Программа прогнозирования острого нарушения мозгового кровообращения на прегравидарном этапе нейронными сетями. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2023680299, 28.09.2023. Заявка № 2023669633 от 26.09.2023.

7. Баяндуриан Э.А., Андреева М.Д., Барсукова А.А., Гурова Я.А. Скрытые тромбофилические состояния у беременных и женщин репродуктивного возраста с отягощенным цереброваскулярным анамнезом и высоким риском ОНМК. **Акушерство, Гинекология и Репродукция.** 2026;20(3):409–419.

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 - ингибитор активатора плазминогена

PAI-1 - активатор ингибитора плазминогена 1 типа

PC, ПС - протеин C

PG - простагландины

vWF - фактор Виллебранда

APC - активированный протеин C

АФА - антифосфолипидные антитела

АФС - антифосфолипидный синдром

ВА - волчаночный антикоагулянт

ВТЭО - венозные тромбоэмболические осложнения

ДВС-синдром - синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания

ИМТ - индекс массы тела

КАФС (CAPS) - катастрофический антифосфолипидный синдром

НМГ - низкомолекулярный гепарин

НФГ - нефракционированный гепарин

ПОНРП – преждевременная отслойка нормальнорасположенной плаценты

ТГВ - тромбоз глубоких вен

ТМ - Тромбин

ТЭЛА - тромбоэмболия легочной артерии

УЗИ - ультразвуковое исследование

ФПН - фето-плацентарная недостаточность