

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2019 • Том 13 • № 3



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2019 Vol. 13 No 3

www.gynecology.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.su>. Не предназначена для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.



Этиопатогенетические факторы риска развития инсульта у беременных

Э.А. Баяндурян¹, Н.В. Самбунова², Е.В. Аничкова²,
А.С. Шкода³, В.О. Бицадзе²

¹ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации;
Россия, 350063 Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4;

² ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 67 имени Л.А. Ворохобова
Департамента здравоохранения города Москвы»;
Россия, 123423 Москва, ул. Саляма Адиля, д. 2/44

Для контактов: Наталья Викторовна Самбунова, e-mail: nsamburova@bk.ru

Резюме

Инсульт – тяжелое тромботическое осложнение, которое в репродуктивном возрасте может возникать и во время беременности. Физиологические изменения организма, возникающие в период гестации, в родах и послеродовом периоде, предрасполагают к развитию тромботических осложнений. Однако истинные причины нарушения мозгового кровообращения остаются неизученными. Более половины инсультов возникает в отсутствие явных факторов риска. В статье рассмотрены основные этиопатогенетические механизмы нарушения мозгового кровотока и факторы, способствующие развитию этого осложнения у беременных.

Ключевые слова: ишемический инсульт, геморрагический инсульт, беременность, факторы риска, физиологические изменения, антифосфолипидный синдром, ADAMTS-13

Статья поступила: 04.08.2019; **в доработанном виде:** 10.09.2019; **принята к печати:** 19.09.2019.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования: 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;13(3):217–226. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.3.217-226.

Etiopathogenetic risk factors for stroke in pregnant women

**Emmanuela A. Bayanduryan¹, Natalya V. Samburova², Elizaveta V. Anichkova²,
Andrey S. Shkoda³, Victoria O. Bitsadze¹**

¹ Kuban State Medical University, Health Ministry of Russian Federation;
4 Mitrofana Sedina St., Krasnodar 350063, Russia;

² Sechenov University; 8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

³ City Clinical Hospital № 67 named after L.A. Vorokhobov, Moscow City Healthcare Department;
2/44 Salyama Adilya St., Moscow 123423, Russia

Corresponding author: Natalya V. Samburova, e-mail: nsamburova@bk.ru

Abstract

Stroke is a severe thrombotic condition that can occur in women of reproductive age during their pregnancy. Physiological changes that occur during gestation, childbirth and the postpartum period predispose a woman to the development of thrombotic complications. However, the true causes of cerebrovascular accidents are not fully understood. More than 50 % of strokes occur in the absence of obvious risk factors. The article reviews etiological and pathogenetic mechanisms of cerebral blood flow disorders and factors contributing to this condition in pregnant women.

Key words: ischemic stroke, hemorrhagic stroke, pregnancy, risk factors, physiological changes, antiphospholipid syndrome, ADAMTS-13

Received: 04.08.2019; **in the revised form:** 10.09.2019; **accepted:** 19.09.2019.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript. Authors contributed equally to this article.

For citation: Bayanduryan E.A., Samburova N.V., Anichkova E.V., Shkoda A.S., Bitsadze V.O. Etiopathogenetic risk factors for stroke in pregnant women. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2019;13(3):217–226. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.3.217-226.

Введение / Introduction

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) — одно из наиболее опасных для жизни в общеклинической практике, накладывающих значительное бремя на здравоохранение [1–4]. В России заболеваемость инсультом занимает второе место среди всех причин смертности, составляя 3,4 на 1000 человек в год [5]. В репродуктивном возрасте частота инсультов относительно невелика. Согласно эпидемиологическим данным, среди лиц в возрасте до 35 лет инсульты диагностируются чаще у женщин, чем у мужчин, и характеризуются более тяжелыми последствиями [6].

До 35 % инсультов у женщин в возрасте от 15 до 45 лет связаны с гестационным периодом [7]. По последним данным, частота этой патологии у беременных и родильниц составляет от 4 до 41 на 100 тыс. родов [8]. Опубликованная ранее информация о распространенности инсультов в гестационном периоде характеризовалась широким разбросом — от 4,3 до 210 случаев на

100 тыс. родов [7, 9], что было связано с различиями в определении критериев, применяемых методах диагностики нарушения мозгового кровообращения и недостаточными выборками [8]. Несмотря на то что развитие инсульта у беременных считается явлением редким, оно имеет особое значение в связи с тяжестью патологии, инвалидизацией пациенток и повышением материнской и перинатальной смертности [10, 11].

В последние годы наблюдается повышение интереса к проблеме инсультов, ассоциированных с беременностью. Отмечен рост частоты этого осложнения, что вероятно обусловлено внедрением визуализирующих методов и повышением возможностей диагностики нарушений кровообращения и их последствий, увеличением частоты заболеваний, предрасполагающих к циркуляторным нарушениям (избыточный вес, ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, метаболический синдром и др.), а также широким использованием репродуктивных технологий. Так, в

США частота инсультов во время беременности и в раннем послеродовом периоде за 12 лет (с 1994 по 2007 гг.) увеличилась на 47 и 83 %, соответственно. В последнее десятилетие продолжается рост частоты заболеваемости инсультами в акушерской практике [8], что представляет собой серьезную проблему и требует глубокого и детального изучения.

В большинстве случаев (около 90 %) инсульт развивается в III триместре беременности и в послеродовом периоде [6, 10, 12]. Данные о том, какой из типов инсультов (ишемический или геморрагический) у беременных и родильниц встречается чаще, противоречивы [13, 14]. Результаты исследований последних лет демонстрируют большую частоту нарушений мозгового кровообращения в период гестации по ишемическому типу, чем по геморрагическому – 3,9 на 100 тыс. родов и 1,7 на 100 тыс. родов, соответственно [15].

Этиология и патогенез / Etiology and pathogenesis

Непосредственной причиной ишемического инсульта могут стать тромбозы, эмболии, спазм сосудов головного мозга и гипоперфузия. Основные возможные патогенетические механизмы развития ишемического инсульта, согласно Методическим рекомендациям по ОНМК (2000), включают [16]:

- атеротромботический, связанный с тромбозом, возникающим на фоне атеросклероза церебральных артерий крупного и среднего калибра;
- кардиоэмболический, что более характерно для пациентов с заболеваниями сердца;
- гемодинамический, связанный с резким снижением артериального давления (АД);
- лакунарный, обусловленный поражением небольших перфорирующих артерий, возникающим, как правило, на фоне повышенного АД;
- инсульт по типу гемореологической микроокклюзии, связанный с нарушениями микроциркуляции на фоне изменений системы гемостаза и фибринолиза.

Отмечено, что если у лиц пожилого возраста основной причиной инсульта служит атеросклероз как причина тромбоза мозговых сосудов и ишемического некроза мозга, который нередко возникает на фоне целого ряда длительно существующих хронических заболеваний, включая артериальную гипертензию, дислипидемию, сахарный диабет, ишемическую болезнь сердца, то для инсультов у беременных этот фактор значительно менее значимый. Атеросклеротические поражения сосудов мозга были выявлены только в 15–25 % случаев фатального инсульта [5].

Патогенез геморрагического инсульта связан с аномалиями сосудов на фоне повышенного АД. Основная причина – разрыв сосудов в местах артериальных аневризм и различного вида мальформаций (артериовенозных, кавернозных). Реже встречается синус-тромбоз, часто обусловленный наследственной тромбофилией [17].

Факторы риска / Risk factors

Факторы риска инсультов при беременности те же, что и у небеременных; они включают артериальную гипертензию, атеросклероз, курение, заболевания клапанов сердца, протезированные клапаны сердца, фибрилляцию предсердий, мигрень, системные заболевания соединительной ткани [6, 18].

Среди факторов, повышающих частоту инсульта, можно выделить общие факторы риска – это возраст (беременность и роды в позднем репродуктивном периоде), курение, большое число беременностей и родов в анамнезе, наличие коморбидных заболеваний (инфекционных, соматических, связанных с нарушением обмена веществ) и специфические, среди которых васкулопатии, эмболии, гематологические нарушения (табл. 1).

Возраст

Частота инсультов увеличивается с возрастом беременной – от 30 случаев на 100 тыс. при возрасте до 20 лет до 90,5 на 100 тыс. при возрасте больше 40 лет [20, 21]. Сообщается о среднем возрасте пациенток с инсультом во время беременности 29–30 лет и о преобладании повторнородящих над первородящими в соотношении 2:1 [22]. Отмечено, что у женщин, родивших в более позднем возрасте (после 40 лет), повышен риск развития геморрагического инсульта после завершения периода гестации [20].

Этнические факторы

Данные общенационального анализа, проведенного в США, показали, что этническая принадлежность влияет на частоту инсульта, связанного с беременностью: она выше у женщин афроамериканского происхождения, чем у белых женщин и латиноамериканок [13, 20]. Возможным объяснением повышения частоты инсультов в группе женщин афроамериканского происхождения является высокий процент многоплодных родов.

Количество родов

Многоплодные роды имеют более высокий риск инсульта в связи с чаще молодым возрастом и наличием сопутствующей патологии. В этой группе в 2,5 раза чаще, чем у остальных женщин присутствуют такие заболевания как железодефицитная анемия, заболевания почек, артериальная гипертензия, ожирение, варикозная болезнь, которые создают благоприятный фон для развития осложнений беременности [23]. Помимо этого, повышенный риск может быть связан с нередко неправильным образом жизни, вредными привычками, длительным воздействием различных стрессов и общим старением организма.

Вредные привычки

Роль курения как фактора риска развития инсульта отмечена в работе M. Girot, где было показано, что до 25 % всех инсультов были связаны с курением, у молодых людей достигая 50 % ишемических инсуль-

Таблица 1. Факторы риска инсульта во время беременности и послеродовом периоде [19].**Table 1.** Risk factors for stroke during pregnancy and the puerperium [19].

Общие факторы риска	Специфические факторы риска
• Возраст беременной (старший) • Многорожавшие • Курение • Наличие коморбидных заболеваний: - инфекция, - гипертензия, - преэклампсия, - нарушения кислотно-основного состояния	• Васкулопатия: - внутричерепная аневризма; - артериовенозная мальформация; - венозный синус-тромбоз; - диссекция артерии; - атеросклероз; - васкулиты; - системная красная волчанка; - болезнь Тея-Сакса; - болезнь мойя-мойя; - мигрень • Эмболия: - жировая или воздушная; - парадоксальная; - перипартальная кардиомиопатия; - фибрилляция предсердий; - эндокардиты • Гематологические нарушения: - серповидно-клеточная анемия; - антикардиолипидный и волчаночный антикоагулянт; - полицитемия; - мутация V фактора Лейдена; - дефицит протеина S, C или дефицит антитромбина III (АТ-III); - антифосфолипидные антитела (АФА); - тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) • Кокаиновая наркомания

тов криптогенного генеза [24]. Аналогичные результаты получили отечественные исследователи [22]: в группе пациенток с инсультами изучаемый фактор присутствовал у 35,5 % против 13,3 % в контрольной группе ($p < 0,05$). Компоненты табака ответственны за эндотелиопатию и соответственно могут провоцировать тромботические события [13, 25].

Сопутствующие заболевания

Развитие инсульта в период гестации тесно связано с наличием соматической патологии: заболевания сердца, в том числе врожденные и приобретенные пороки [26], артериальная гипертензия, сахарный диабет, заболевания соединительной ткани, васкулиты, системная красная волчанка, серповидно-клеточная анемия, тромбоцитопения и др. [6, 17, 22].

Улучшение управления некоторыми хроническими состояниями (врожденные пороки сердца, аутоиммунные нарушения) способствует увеличению числа беременных с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений [27].

Статистические расчеты демонстрируют большую частоту хронических заболеваний (три и более) у беременных, перенесших инсульт, чем в группе с физиологически протекавшей беременностью ($p < 0,05$). Каждая пятая пациентка с инсультом страдает ожирением, артериальной гипертензией и/или заболеваниями

венозной системы, у 29 % была выявлена анемия различного генеза [5, 12, 22].

При оценке соматического статуса у беременных с инсультами наиболее часто (32 %) выявляется артериальная гипертензия [5]. Риск развития инсульта у беременных с артериальной гипертензией в 6–9 раз выше по сравнению с женщинами с нормальным АД [5, 17].

Особую группу по развитию артериальных тромбозов во время беременности составляют пациентки с патологией клапанов сердца (пролапс митрального клапана с выраженной регургитацией, ревматические пороки), нарушением ритма, дефектами перегородок сердца и овального окна. При бактериальном эндокардите частота церебральной тромбозов составляет 20 % [28]; при фибрилляции предсердий риск тромбозов головного мозга составляет 5–10 % [29]; открытое овальное окно (установленный фактор риска криптогенного инсульта в молодом возрасте) обнаруживается в 50 % случаев [30].

Тромбоцитопения как фактор риска инсульта при беременности может быть проявлением антифосфолипидного синдрома (АФС), HELLP-синдрома, ДВС-синдрома. При указанных синдромах может наблюдаться активация тромбоцитов, развитие состояния гиперагрегации, потребления тромбоцитов и формирование протромботического потенциала [18].

Лекарственная терапия

В последнее время отмечен интерес к вопросу о взаимосвязи между применением препаратов гормональной терапии (гормональная контрацепция, заместительная гормональная терапия, подготовка к экстракорпоральному оплодотворению – ЭКО) и риском развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ) и инсульта. При использовании оральных контрацептивов риск ВТЭ и инсульта повышен в 3–5 раз [31, 32].

Применение гормональных препаратов в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) показало тенденцию к увеличению риска инсульта у женщин после индукции овуляции в 1,25 раза по сравнению с группой контроля [13]. В проспективном когортном исследовании отмечено повышение риска ишемического инсульта в 1,33 раза после неудач ВРТ. В механизмах повышения риска предполагается, что гиперстимуляция яичников способствует водно-электролитным нарушениям и гиперкоагуляции [9]. Кроме того, следует учитывать влияние применяемых в циклах ЭКО высоких доз гормонов (эстрогенов), что способствует увеличенной продукции факторов свертываемости крови [22].

Осложнения, связанные с беременностью и родами

ОНМК может возникать в отсутствие какой-либо соматической патологии вследствие осложненного течения беременности [5]. Осложнения, связанные с беременностью и родами, такие как тяжелые формы преэклампсии, акушерские кровотечения, послеродовые септические осложнения, переливание крови, реже хориокарцинома, эмболия околоплодными водами или воздухом являются отдельными, специфическими провоцирующими факторами инсульта [8].

Риск инсульта (как ишемического, так и геморрагического) значительно повышен у пациенток с тяжелой преэклампсией [8, 11, 33]. У 25–45 % пациенток с инсультом беременность протекала с преэклампсией и эклампсией [6]. Патогенез развития инсульта в условиях преэклампсии продолжает обсуждаться. Предполагается ряд механизмов: формирование эндотелиальной дисфункции; нарушение ауторегуляции сосудов головного мозга и повышение перфузионного давления, что ведет к баротравме и повреждению сосудов; гемоконцентрация; активация коагуляционного каскада и воспалительного ответа с развитием ДВС-синдрома и формированием микротромбоза и полиорганной недостаточности.

Эклампсия как фактор риска развития ишемических и геморрагических инсультов выявлялась у 47 % женщин с негеморрагическим инсультом и у 44 % женщин с интрапаренхимальным кровоизлиянием. У 37 % беременных геморрагический инсульт произошел в результате разрыва мальформированных сосудов [8]. В последнее время в акушерской практике разрывы мальформированных сосудов у пациенток как причины инсультов стали обнаруживаться все чаще (до 57,1 %).

Риск инсульта в послеродовом периоде выше у женщин после оперативного родоразрешения (в среднем 34,3 на 100 тыс. родов) по сравнению с физиологическими родами (7,1 на 100 тыс.). В исследовании, проведенном в Тайване, повышенный риск послеродового инсульта у женщин, перенесших кесарево сечение, сохранялся до 12 мес после родов [13].

Подобные результаты можно объяснить, с одной стороны, тем, что кесарево сечение чаще проводится женщинам, уже имеющим какую-либо патологию. С другой стороны, само оперативное вмешательство способствует гиперкоагуляции, что может также объяснить повышенный риск инсульта [22].

Беременность как фактор риска инсульта

По данным разных авторов, беременность сама повышает риск развития инсульта в 5–14 раз [7]. Большая частота инсультов у беременных в сравнении с небеременными связана с физиологическими изменениями в организме женщины. Эти изменения носят адаптивный характер и обеспечиваются увеличением продукции гормонов, необходимых для создания оптимальных условий для прогрессирования беременности и роста плода [34].

С наступлением беременности у женщин происходят существенные перестройки в сердечно-сосудистой системе, включая и мозговое кровообращение: увеличивается объем циркулирующей плазмы, изменяется тонус сосудов, активность факторов системы гемостаза [13, 20].

Эти изменения направлены на обеспечение нормального плодового и плацентарного кровотока, до половины из них происходит уже в первые 10 недель беременности, но максимально выражены они в конце II и в III триместре беременности. АД вследствие снижения сосудистой резистентности уменьшается в течение первых 7 недель беременности, достигая самых низких значений к 24–32 неделям, после чего начинает прогрессивно повышаться до первоначальных значений к моменту родов. Во время родов сердечный выброс и частота сердечных сокращений возрастают на 30 % с последующим снижением в первые дни после родов и нормализацией через 6–12 недель [8].

Для беременности характерны не только изменения гемодинамики, но и свойств и состава крови. Беременность сопровождается гиперкоагуляцией, что обусловлено повышением прокоагулянтных факторов VII, IX, X, XII и XIII, фибриногена и фактора Виллебранда (vWF) в крови [5], снижением активности естественных антикоагулянтов – протеинов S, C, AT-III, особенно в III триместре. Активность фибринолиза снижается из-за увеличения содержания в крови сывороточного ингибитора активатора плазминогена типа 1 (PAI-1) и плацентарного PAI типа 2 (PAI-2). Все эти изменения (гиперкоагуляция, гипофибринолиз и тенденция к стазу крови) способствуют усиленному гиперкоагуляционному статусу преимущественно в III триместре, во время

родов и в послеродовом периоде. Именно в это время, по эпидемиологическим данным, регистрируется наиболее высокая частота инсультов [35].

Фактором, способствующим риску развития тромбоза в послеродовом периоде, является реакция на хирургическую травму и кровоизлияние в родах [10, 22].

Таким образом, физиологические изменения, характерные для беременности, предрасполагают к развитию инсульта во время гестации и в послеродовом периоде, но учитывая их адаптивный характер, не могут быть его причиной. Они создают условия для реализации в форме тромбозов, эмболий или разрыва дефектных сосудов сопутствующей патологии, которая может быть как явной, так и скрытой.

Явными факторами риска инсульта являются только в 1/3 случаев (гестационная или хроническая артериальная гипертензия, гипотензия и др.). Чаще инсульт возникает у женщин без очевидной патологии и при неосложненном течении беременности [5].

Скрытые факторы риска инсульта

Возникновение тромбозов и тромботических осложнений в отсутствие явных факторов риска предполагает присутствие генетических или приобретенных гематологических и сосудистых дефектов, способствующих гемоконцентрации, активации коагуляции и тромбообразованию, ведущих к нарушению органного кровотока и микроциркуляции.

Такие дефекты могут долгое время оставаться скрытыми до появления условий, потенцирующих их эффекты. К скрытым факторам риска развития тромбоза и следовательно инсульта относятся тромботические мутации и другие состояния, например приобретенные, объединяемые термином тромбофилии. Тромбофилия может впервые обнаружить себя при беременности на фоне свойственной гестационному периоду гиперкоагуляции [36, 37].

Генетическая тромбофилия

Тромбофилические факторы развития инсульта включают генетическую тромбофилию как результат мутации фактора Лейдена (фактора V), мутации протромбина, дефицита АТ-III, протеинов С и S и др. [8, 38]. Наиболее тромбогенный из них – дефицит антитромбина. В отсутствие антикоагулянтной терапии риск тромбозомболических осложнений у беременных с дефицитом АТ-III составляет почти 50 % [38]. Риск тромбозов у носителей мутации фактора Лейдена в 6–8 раз выше у гетерозигот и в 80 раз у гомозигот. Механизм тромботических осложнений при этой мутации связан с резистентностью протеина С, при которой активные факторы V и VIII ведут к избыточному образованию тромбина и торможению фибринолиза. Мутация Лейдена, как и мутация протромбина G20210A, нарушения в системе протеина С и S в популяции встречаются нечасто и ответственны в большей степени за венозные тромбозы. Изолированно высокий уровень фактора VIII тоже считается

возможной генетической причиной тромбофилии и может предрасполагать к развитию тромботических осложнений, включая венозные и артериальные инсульты [39].

Антифосфолипидный синдром

Приобретенным фактором риска развития инсульта является АФС [4, 40, 41]. Артериальные и венозные тромбозы – наиболее частые клинические проявления циркуляции АФА [42]. С ними ассоциируется целый ряд акушерских осложнений, в первую очередь невынашивание беременности, мертворождения, преэклампсия, задержка внутриутробного развития плода и др.

Для АФС характерно в разной степени поражение различных органов, но, пожалуй, сильнее других страдает нервная система. Нарушение кровообращения как результат тромбоза сосудов головного мозга при АФС приводит к инсультам в 19,8 %, транзиторным ишемическим атакам – в 11,1 %, головным болям и мигрени – в 20,2 %. Каждый третий инсульт в возрасте до 50 лет ассоциируется с циркуляцией АФА [42].

Пути влияния АФА на тромбообразование многообразны, главным из них является повреждение эндотелия сосудов с последующей экспрессией молекул адгезии (Е-селектин, ICAM-1, VICAM-1) и высвобождением тканевого фактора. АФА ингибируют антикоагулянтные механизмы системы гемостаза, повышают активность тромбоцитов. Образующиеся тромбы нарушают кровоток как в артериальных, так и в венозных сосудах [42].

Гипергомоцистеинемия

Прогрессом в понимании патогенеза тромбозов стало обнаружение связи между повышенной склонностью к тромбообразованию и уровнем гомоцистеина в крови – аминокислоты, образующейся при реакциях метаболизма метионина. Гомоцистеин ингибирует тромбомодулин (активатор протеина С), снижает активность протеинов С и S, активирует прокоагулянтные факторы V и VII, угнетает активность АТ-III, усиливает агрегацию тромбоцитов. Кроме того, повышение гомоцистеина в плазме крови способствует повреждению эндотелия через активацию свободно-радикальных и перекисных реакций окисления липидов мембран эндотелиоцитов. Тяжелая форма гипергомоцистеинемии встречается редко, ассоциируется с генетическими мутациями ферментов. И хотя сведения о взаимосвязи гипергомоцистеинемии с тромбозами противоречивы, мутации, ведущие к повышению уровня гомоцистеина, могут иметь значение в развитии артериальных тромбозов.

Дефицит ADAMTS-13

Еще один фактор риска развития инсульта, который последние годы привлекает к себе внимание, – дефицит ADAMTS-13 (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin). ADAMTS-13 – это плазменная металлопротеиназа, которая расщепляет путем протеолиза

мультимерные молекулы фактора фон Виллебранда [41]. Доказано, что в форме мультимеров фактор фон Виллебранда проявляет в десятки раз большую активность, чем в виде низкомолекулярных фрагментов, что объясняет роль дефицита ADAMTS-13 в формировании тромбов [43].

Более 70 мутаций гена ADAMTS-13 могут быть причиной недостаточного протеолиза мультимеров фактора фон Виллебранда, который обладает высокой способностью активировать тромбоциты. Дефицит ADAMTS-13 является одной из причин развития микроангиопатии и характерен для такой патологии как ТТП.

В норме у здоровых людей активность ADAMTS-13 варьирует в широких пределах от 50 до 170 %. Снижение активности vWF-протеазы ниже нормы (50 %) наблюдается в III триместре беременности и при ряде соматической патологии (циррозе печени, опухолях, воспалительных заболеваниях). Снижение активности ADAMTS-13, в том числе и при беременности, может быть связано с циркуляцией АФА [42].

На сегодняшний день роль дефицита этого фермента в развитии микроциркуляторного тромбоза не вызывает сомнений и обсуждается возможность его участия непосредственно в патогенезе развития инсультов, в том числе у беременных. В исследовании F. Denorme с соавт. (2017) у больных острым инсультом регистрировался достоверно ($p < 0,0001$) более низкий уровень ADAMTS-13 в день поступления по

сравнению с группой контроля – $82,6 \pm 21,0$ % и $110,6 \pm 26,9$ %, соответственно [44].

Для беременности характерно прогрессивное повышение уровня фактора фон Виллебранда (вероятно под действием эстрогенов) и снижение активности ADAMTS-13, что может быть связано с повышенным потреблением этого фермента в условиях повышения vWF, экспрессируемого эндотелиоцитами. Таким образом, беременность может стать провоцирующим фактором для развития ТТП при генетическом дефекте ADAMTS-13. Кроме того, описан вариант развития ТТП во время беременности у пациенток с антителами к ADAMTS-13 [43].

Заключение / Conclusion

Смертность от инсульта во время беременности, по опубликованным данным, составляет 2,7–20,4 % и, несмотря на успехи неврологии и нейрохирургии, за последние десятилетия существенно не изменилась [16]. Применяемые в настоящее время рутинные методики обследования беременных не позволяют прогнозировать развитие инсульта и проводить соответствующие профилактические или лечебные мероприятия. Две трети пациенток с потенциальным риском инсульта не имеют признаков повышенного риска. В этих случаях, вероятно, имеет место состояние скрытой готовности к тромботическому осложнению, этиопатогенетические механизмы которого требуют дальнейшего изучения.

Литература:

- Куликов А.Ю., Зинчук И.Ю. Фармакоэкономический анализ нейтропротективных лекарственных средств в лечении острого нарушения мозгового кровообращения. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2013;6(3):17–22.
- Михеева Н.В., Решетько О.В., Рыженкова И.Г. Фармакоэпидемиология лекарственных средств, применяемых для лечения инфаркта мозга, в стационарах различного типа. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2013;6(4):35–37.
- Домбровский В.С., Омеляновский В.В. Проблемы выбора исходов для оценки эффективности программ реабилитации больных после инсульта и ЧМТ. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2014;7(3):20–5.
- Гнездицкий В.В., Корепина О.С., Карлов В.А. и др. Компьютерная ЭЭГ и когнитивные вызванные потенциалы у пожилых больных с афазией и эпилепсией после инсульта. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2016;8(1):12–21. DOI: 10.17749/2077-8333.2016.8.1.012-021.
- Ахвледиани К.Н., Логутова Л.С., Травкина А.А. и др. Ишемический инсульт и беременность. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015;15(6):65–71. DOI: 10.17116/rosakush201515665-71.
- Treadwell S.D., Thanvi B., Robinson T.G. Stroke in pregnancy and the puerperium. *Postgrad Med J*. 2008;84(991):238–45. DOI: 10.1136/pgmj.2007.066167.
- Davie C.A., O'Brien P. Stroke and pregnancy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(3):240–245. DOI:10.1136/jnnp.2007.116939.
- Лечение и профилактика цереброваскулярных расстройств в период беременности. Инсульт в акушерстве. III Российский международный конгресс «Цереброваскулярная патология и инсульт». *Эффективная фармакотерапия*. 2015;(1):52–6.
- Scott C.A., Bewley S., Rudd A. et al. Incidence, risk factors, management, and outcomes of stroke in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2012;120(2 Pt 1):318–24. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31825f287c.
- Арустамян Р.Р., Адамян Л.В., Шифман Е.М., Овезов А.М. Острые нарушения мозгового кровообращения во время беременности, родов и в послеродовом периоде. *Альманах клинической медицины*. 2016;44(3):295–300. DOI: 10.18786/2072-0505-2016-44-3-295-300.
- Ласков В.Б. Факторы риска, механизмы развития и виды инсульта при беременности. Возможности медикаментозной терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013;(3):71–7.
- Szolnoki Z., Somogyvari F., Kondacs A. et al. Evaluation of the roles of the Leiden V mutation and ACE I/D polymorphism in subtypes of ischaemic stroke. *J Neurol*. 2001;248(9):756–61. DOI: 10.1007/s004150170090.
- Camargo E.C., Feske S.K., Singhal A.B. Stroke in pregnancy: an update. *Neurol Clin*. 2019;37(1):131–48. DOI: 10.1016/j.ncl.2018.09.010.
- Yoshida K., Takahashi J.C., Takenobu Y. et al. Strokes associated with pregnancy and puerperium: a nationwide study by the Japan Stroke Society. *Stroke*. 2017;48(2):276–82. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.014406.
- Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Ахвледиани К.Н. и др. Цереброваскулярные заболевания и беременность. *Акушерство и гинекология*. 2017;(8):50–8. DOI: 10.18565/aig.2017.8.50-8.
- Авдей Г.М., Дюрдь Т.И. Цереброваскулярная патология и инсульт. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2003;(4):14–9.
- Feske S.K. Stroke in pregnancy. *Semin Neurol*. 2007;27(5):442–52. DOI: 10.1055/s-2007-991126.
- Дробинская А.Н., Попова Т.Ф., Марущак А.А. и др. Геморрагический инсульт и беременность. Сборник трудов III Международного конгресса «Новые технологии в акушерстве,

- гинекологии, перинатологии и репродуктивной медицине». Под ред. Н.М. Пасман, М.Ю. Денисова. Новосибирск: Изд-во «Клиника профессора Пасман», 2017. 95–101.
19. Шифман Е.М., Куликов А.В. Инсульт во время беременности, родов и послеродового периода. Проект клинических рекомендаций. 2014. 9 с. Режим доступа: http://www.arfpoint.ru/wp-content/uploads/2014/06/26_insult-vo-vremyaberemennosti-rodov-i-poslerodovogo-perioda.pdf.
 20. Sells C.M., Feske S.K. Stroke in pregnancy. *Semin Neurol.* 2017;37(06):669–78. DOI: 10.1055/s-0037-1608940.
 21. Ros H.S., Lichtenstein P., Belloc R. et al. Pulmonary embolism and stroke in relation to pregnancy: how can high-risk women be identified? *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(2):198–203. DOI: 10.1067/mob.2002.119177.
 22. Тайтубаева Г.К., Грибачева И.А., Петрова Е.В., Попова Т.Ф. Инсульт и беременность: основные факторы риска. *Исследования и практика в медицине.* 2017;4(4):27–34. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-4-3.
 23. Муцаева З.Д. Особенности течения беременности и родов у многорожавших женщин. *Журнал РОАГ.* 2009;(2):16–22.
 24. Girot M. Smoking and stroke. *Presse Med.* 2009;38(7–8):1120–5. DOI: 10.1016/j.lpm.2008.12.018.
 25. Liew B.S., Ghani A.A., You X. Stroke in pregnancy. *Med J Malaysia.* 2019;3(74):246–9.
 26. Брынькова И.В., Джемилов И.В. Патопизиология ишемического инсульта у беременных. I Студенческая научно-теоретическая конференция, посвященная 120-летию со дня рождения С.И. Георгиевского «Актуальная медицина»: тезисы докладов. Симферополь: Изд-во КФУ им. В.И. Вернадского, 2018. 417–20.
 27. Fernandes S.M., Arendt K.W., Landzberg M.J. et al. Pregnant women with congenital heart disease: cardiac, anesthetic and obstetrical implications. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2010;8(3):439–48. DOI: 10.1586/erc.09.179.
 28. Wiebers D.O. Ischemic cerebrovascular complication of pregnancy. *Arch Neurol.* 1985;42(11):1106–13.
 29. Menke J., Luthje L., Kastrup A. et al. Thromboembolism in atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2010;105(4):502–10. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.10.018.
 30. Overell J.R., Bone I., Lees K.R. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology.* 2000;55(8):1172–9. DOI: 10.1212/wnl.55.8.1172.
 31. Lalouchek W., Schillinger M., Hsieh K. et al. 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. *Stroke.* 2005;36(7):1405–9. DOI: 10.1161/01.
 32. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Блинов Д.В., Корабельников Д.И. Информация о комбинированных гормональных контрацептивных препаратах (КГК), содержащих комбинацию диеногест + этинилэстрадиол (лекарственный препарат Жанин®). *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2019;13(1):7–12. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.1.007-012.
 33. McDermott M., Miller E.C., Rundek T. et al. Preeclampsia: association with posterior reversible encephalopathy syndrome and stroke. *Stroke.* 2018;3(49):524–30. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.018416.
 34. Шаповалова О.А., Новикова В.А., Оленев А.С. Гестационно обусловленные предпосылки для материнского нарушения мозгового кровообращения. *Практическая медицина.* 2018;(6):77–84.
 35. Sanders B.D., Davis M.G., Holley S.L. et al. Pregnancy-associated stroke. *J Midwifery Womens Health.* 2018;63(1):23–32. DOI: 10.1111/jmwh.12720.
 36. Капанадзе Д.Л., Диаконидзе Т.А., Зубенко В.Б. Роль генетической тромбофилии в развитии тромбоэмболических и акушерских осложнений. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2017;11(4):68–71. DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.4.068-071.
 37. Малышкина А.И., Фетисова И.Н., Жолобов Ю.Н. и др. Полиморфизм генов системы гемостаза у женщин с угрожающими преждевременными родами. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2018;12(1):23–33. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.1.023-033.
 38. Coppola A., Tufano A., Cerbone A.M. et al. Inherited thrombophilia: implication for prevention and treatment of venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost.* 2009;35(7):683–94. DOI: 10.1055/s-0029-1242722.
 39. Макацария А.Д., Акиншина С.В., Бицадзе В.О. и др. Беременность у женщин с ишемическим инсультом и тромбофилией в анамнезе. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2015;9(2):89–98. DOI: 10.17749/2070-4968.2015.9.2.089-098.
 40. Кривонос М.И., Зайнулина М.С., Сельков С.А. Антифосфолипидный синдром и ранние репродуктивные потери. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2016;10(4):114–22. DOI: 10.17749/2313-7347.2016.10.4.114-122.
 41. Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Идрисова Л.Э. и др. Катастрофический антифосфолипидный синдром. Вопросы патогенеза. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2015;9(2):32–53. DOI: 10.17749/2070-4968.2015.9.2.032-053.
 42. Суконцева Т.А., Каплина О.Ю. К вопросу о патогенезе тромбозов при антифосфолипидном синдроме. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2018;12(3):72–8. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.3.072-078.
 43. Акиншина С.В., Бицадзе В.О., Гадаева З.К., Макацария А.Д. Значение тромботической микроангиопатии в патогенезе акушерских осложнений. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2015;9(2):62–71. DOI: 10.17749/2070-4968.2015.9.2.062-71.
 44. Denorme F., Kraft P., Pareyn I. et al. Reduced ADAMTS13 levels in patients with acute and chronic cerebrovascular disease. *PLoS One.* 2017;12(6):e0179258. DOI: 10.1371/journal.pone.0179258.

References:

1. Kulikov A.Yu., Zinchuk I.Yu. Pharmacoeconomic analysis of neuroprotective drugs in the treatment of acute disorders of cerebral circulation. [Farmakoekonomicheskij analiz nejroprotektivnyh lekarstvennyh sredstv v lechenii ostrogo narusheniya mozgovogo krovoobrashcheniya]. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya.* 2013;6(3):17–22. (In Russ.).
2. Mikheeva N.V., Reshetko O.V., Ryzhenkova I.G. Pharmacoeconomics of stroke treatment in different hospitals. [Farmakoepidemiologiya lekarstvennyh sredstv, primenyaemyh dlya lecheniya infarkta mozga, v stacionarah razlichnogo tipa]. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya.* 2013;6(4):35–37. (In Russ.).
3. Dombrovskiy V.S., Omelyanovskiy V.V. Problems of outcomes choice for the assessment of rehabilitation programs efficiency in patients after stroke and craniocerebral injury. [Problemy vybora iskhodov dlya ocenki effektivnosti programm reabilitatsii bol'nyh posle insulta i ChMT]. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya.* 2014;7(3):20–5. (In Russ.).
4. Gnezditskiy V.V., Korepina O.S., Karlov V.A. et al. EEG and event-related potential (P300) in elderly patients with aphasia and epilepsy after a stroke. [Komp'yuternaya EEG i kognitivnye vyzvannye potentsialy u pozhilyh bol'nyh s afaziej i epilepsiej posle insulta]. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya.* 2016;8(1):12–21. (In Russ.). DOI: 10.17749/2077-8333.2016.8.1.012-021.
5. Akhmediani K.N., Logutova L.S., Travkina A.A. et al. Ischemic stroke and pregnancy. [Ischemicheskij insult i beremennost']. *Rossiiskij vestnik akushera-ginekologa.* 2015;15(6):65–71. (In Russ.). DOI: 10.17116/rosakush201515665-71.
6. Treadwell S.D., Thanvi B., Robinson T.G. Stroke in pregnancy and the puerperium. *Postgrad Med J.* 2008;84(991):238–45. DOI: 10.1136/pgmj.2007.066167.
7. Davie C.A., O'Brien P. Stroke and pregnancy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(3):240–245. DOI:10.1136/jnnp.2007.116939.
8. Treatment and prevention of cerebrovascular disorders during pregnancy. Stroke in obstetrics. III Russian International Congress "Cerebrovascular Pathology and Stroke". [Lechenie i profilaktika cerebrovaskulyarnykh rasstrojstv v period beremennosti. Insult v

- akusherstve. III Rossijskij mezhdunarodnyj kongress «Cerebrovaskulyarnaya patologiya i insul'ta». *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2015;(1):52–6. (In Russ.).
9. Scott C.A., Bewley S., Rudd A. et al. Incidence, risk factors, management, and outcomes of stroke in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2012;120(2 Pt 1):318–24. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31825f287c.
 10. Arustamyan R.R., Adamyan L.V., Shifman E.M., Ovezov A.M. Acute cerebrovascular accidents in pregnancy, labor and postpartum. [Ostrye narusheniya mozgovogo krovoobrashcheniya vo vremya beremennosti, rodov i v poslerodovom periode]. *Al' manah klinicheskoy mediciny*. 2016;44(3):295–300. (In Russ.). DOI: 10.18786/2072-0505-2016-44-3-295-300.
 11. Laskov V.B. The risk factors and mechanisms for development of stroke and its types during pregnancy and the possibilities of medical therapy. [Fakty riska, mekhanizmy razvitiya i vidy insul'ta pri beremennosti. Vozmozhnosti medikamentoznoj terapii]. *Nevrologiya, neyropsihiatriya, psichosomatika*. 2013;(3):71–7. (In Russ.).
 12. Szolnoki Z., Somogyvari F., Kondacs A. et al. Evaluation of the roles of the Leiden V mutation and ACE I/D polymorphism in subtypes of ischaemic stroke. *J Neurol*. 2001;248(9):756–61. DOI: 10.1007/s004150170090.
 13. Camargo E.C., Feske S.K., Singhal A.B. Stroke in pregnancy: an update. *Neurol Clin*. 2019;37(1):131–48. DOI: 10.1016/j.ncl.2018.09.010.
 14. Yoshida K., Takahashi J.C., Takenobu Y. et al. Strokes associated with pregnancy and puerperium: a nationwide study by the Japan Stroke Society. *Stroke*. 2017;48(2):276–82. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.014406.
 15. Krasnopolsky V.I., Logutova L.S., Akhvediani K.N. et al. Cerebrovascular diseases and pregnancy. [Cerebrovaskulyarnye zabolevaniya i beremennost']. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2017;(8):50–8. (In Russ.). DOI: 10.18565/aig.2017.8.50-8.
 16. Avdey G.M., Dyurd T.I. Cerebrovascular pathology and insult. [Cerebrovaskulyarnaya patologiya i insul't]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2003;(4):14–9. (In Russ.).
 17. Drobinskaya A.N., Popova T.F., Marushchak A.A. Hemorrhagic stroke and pregnancy. Proceedings of the III International Congress "New technologies in obstetrics, gynecology, perinatology and reproductive medicine." Eds. N.M. Pasman, M.Yu. Denisov. [Gemorragicheskij insul't i beremennost']. *Sbornik trudov III Mezhdunarodnogo kongressa «Novye tekhnologii v akusherstve, ginekologii, perinatologii i reproduktivnoj medicine»*. Pod red. N.M. Pasman, M.Yu. Denisova. *Novosibirsk: Izd-vo «Klinika professora Pasman»*, 2017. 95–101. (In Russ.).
 18. Feske S.K. Stroke in pregnancy. *Semin Neurol*. 2007;27(5):442–52. DOI: 10.1055/s-2007-991126.
 19. Shifman E.M., Kulikov A.V. Stroke during pregnancy, childbirth and the puerperium. Project of clinical guidelines. [Insul't vo vremya beremennosti, rodov i poslerodovogo perioda]. *Proekt klinicheskikh rekomendacij*. 2014. 9 s. (In Russ.). Available at: http://www.arfpoint.ru/wp-content/uploads/2014/06/26_insult-vo-vremyaberemennosti-rodov-i-poslerodovogo-perioda.pdf.
 20. Sells C.M., Feske S.K. Stroke in pregnancy. *Semin Neurol*. 2017;37(6):669–78. DOI: 10.1055/s-0037-1608940.
 21. Ros H.S., Lichtenstein P., Belloc R. et al. Pulmonary embolism and stroke in relation to pregnancy: how can high-risk women be identified? *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186(2):198–203. DOI: 10.1067/mob.2002.119177.
 22. Taitubayeva G.K., Gribacheva I.A., Petrova E.V., Popova T.F. Stroke and pregnancy: the main risk factors. [Insul't i beremennost': osnovnye faktory riska]. *Issledovaniya i praktika v medicine*. 2017;4(4):27–34. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-4-3. (In Russ.).
 23. Mutsaeva Z.D. Peculiarities of pregnancy and childbirth in multiparous women. [Osobennosti techeniya beremennosti i rodov u mnogorozhavshih zhenshchin]. *Zhurnal ROAG*. 2009;(2):16–22. (In Russ.).
 24. Girot M. Smoking and stroke. *Presse Med*. 2009;38(7–8):1120–5. DOI: 10.1016/j.lpm.2008.12.018.
 25. Liew B.S., Ghani A.A., You X. Stroke in pregnancy. *Med J Malaysia*. 2019;73(4):246–9.
 26. Brynkova I.V., Dzhemilov I.V. Pathophysiology of ischemic stroke in pregnant women. [Patofiziologiya ishemicheskogo insul'ta u beremennyh. I Studencheskaya nauchno-teoreticheskaya konferenciya, posvyashchennaya 120-letiyu so dnya rozhdeniya S.I. Georgievskogo «Aktual'naya medicina»: tezisy dokladov]. *Simferopol': Izd-vo KFU im. V.I. Vernadskogo*, 2018. 417–20. (In Russ.).
 27. Fernandes S.M., Arendt K.W., Landzberg M.J. et al. Pregnant women with congenital heart disease: cardiac, anesthetic and obstetrical implications. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010;8(3):439–48. DOI: 10.1586/erc.09.179.
 28. Wiebers D.O. Ischemic cerebrovascular complication of pregnancy. *Arch Neurol*. 1985;42(11):1106–13.
 29. Menke J., Lüthje L., Kastrup A. et al. Thromboembolism in atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2010;105(4):502–10. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.10.018.
 30. Overell J.R., Bone I., Lees K.R. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology*. 2000;55(8):1172–9. DOI: 10.1212/wnl.55.8.1172.
 31. Lalouschek W., Schillinger M., Hsieh K. et al. 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. *Stroke*. 2005;36(7):1405–9. DOI: 10.1161/01.
 32. Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Blinov D.V., Korabelnikov D.I. Information on the combined hormonal contraceptives (CHC) containing the dienogest + ethinyl estradiol combination (Jeanine®). [Informatsiya o kombinirovannykh gormonal'nykh kontraceptivnykh preparatah (KGK), sodержashchih kombinatsiyu dienogest + etinilestradiol (lekarstvennyy preparat Zhanin®)]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcya*. 2019;13(1):7–12. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.1.007-012.
 33. McDermott M., Miller E.C., Rundek T. et al. Preeclampsia: association with posterior reversible encephalopathy syndrome and stroke. *Stroke*. 2018;3(49):524–30. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.018416.
 34. Shapovalova O.A., Novikova V.A., Olenov A.S. Gestationally conditioned presupposition for maternal cerebrovascular disorders. [Gestatsionno obuslovlennyye predposylki dlya materinskogo narusheniya mozgovogo krovoobrashcheniya]. *Prakticheskaya medicina*. 2018;(6):77–84. (In Russ.).
 35. Sanders B.D., Davis M.G., Holley S.L. et al. Pregnancy-associated stroke. *J Midwifery Womens Health*. 2018;63(1):23–32. DOI: 10.1111/jmwh.12720.
 36. Kapanadze D.L., Diakonidze T.A., Zubenko V.B. Role of genetic thrombophilia in the development of thromboembolic and obstetric complications. [Rol' geneticheskoy trombofilii v razvitiy tromboembolicheskikh i akusherskikh oslozhneniy]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcya*. 2017;11(4):68–71. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.4.068-071.
 37. Malysheva A.I., Fetisova I.N., Zholobov Yu.N. et al. Polymorphism of the haemostasis genes in women with threatened preterm delivery. [Polimorfizm genov sistemy gemostaza u zhenshchin s ugrozhayushchimi prezhdvremennymi rodami]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcya*. 2018;12(1):23–33. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.1.023-033. (In Russ.).
 38. Coppola A., Tufano A., Cerbone A.M. et al. Inherited thrombophilia: implication for prevention and treatment of venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost*. 2009;35(7):683–94. DOI: 10.1055/s-0029-1242722.
 39. Makatsariya A.D., Akinshina S.V., Bitsadze V.O. et al. Pregnancy in women with history of ischemic stroke and thrombophilia. [Beremennost' u zhenshchin s ishemicheskim insul'tom i trombofiliej v anamneze]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcya*. 2015;9(2):89–98. (In Russ.). DOI: 10.17749/2070-4968.2015.9.2.089-098.
 40. Krivonos M.I., Zainulina M.S., Selkov S.A. Antiphospholipid syndrome and early reproductive failure. [Antifosfolipidnyj sindrom i rannie reproduktivnye poteri]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcya*. 2016;10(4):114–22. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2016.10.4.114-122.
 41. Bitsadze V.O., Khizroeva D.Kh., Idrisova L.E. et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome. Pathogenesis issues. [Katastroficheskiy antifosfolipidnyj sindrom. Voprosy patogeneza]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcya*. 2015;9(2):32–53. (In Russ.). DOI: 10.17749/2070-4968.2015.9.2.032-053.
 42. Sukontseva T.A., Kaplina O.Yu. On the pathogenesis of thrombosis in antiphospholipid syndrome. [K voprosu o patogeneze

trombozov pri antifosfolipidnom syndrome]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija*. 2018;12(3):72–8. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.3.072-078.

43. Akinshina S.V., Bitsadze V.O., Gadaev Z.K., Makatsariya A.D. Thrombotic microangiopathy in the pathogenesis of obstetric complications. [Znachenie tromboticheskoy mikroangiopatii v

patogeneze akusherskih oslozhnenij]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija*. 2015;9(2):62–71. (In Russ.). DOI: 10.17749/2070-4968.2015.9.2.062-71.

44. Denorme F., Kraft P., Pareyn I. et al Reduced ADAMTS13 levels in patients with acute and chronic cerebrovascular disease. *PLoS One*. 2017;12(6):e0179258. DOI: 10.1371/journal.pone.0179258.

Сведения об авторах:

Баяндурян Эммануэлла Ашотовна – врач-акушер, гинеколог, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Россия.

Самбунова Наталья Викторовна – к.м.н., доцент кафедры патофизиологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. E-mail: nsamburova@bk.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4564-8439>.

Аничкова Елизавета Владимировна – студентка 4 курса международной школы «Медицина будущего» ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия.

Шкода Андрей Сергеевич – д.м.н., профессор, главный врач ГБУЗ «Городская клиническая больница № 67 имени Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия.

Бицадзе Виктория Омаровна – д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии Института здоровья детей ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>. Scopus Author ID: 6506003478.

About the authors:

Emmanuela A. Bayanduryan – Obstetrician, Gynecologist, Graduate Student, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University, Health Ministry of Russian Federation, Krasnodar, Russia.

Natalya V. Samburova – PhD, Associate Professor, Department of Pathophysiology, Institute of Clinical Medicine, Sechenov University, Moscow, Russia. E-mail: nsamburova@bk.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4564-8439>.

Elizaveta V. Anichkova – 4th year student, International School “Medicine of the Future”, Sechenov University, Moscow, Russia.

Andrey S. Shkoda – MD, PhD, Professor, Chief Physician, City Clinical Hospital № 67 named after L.A. Vorokhobov, Moscow City Healthcare Department, Moscow, Russia.

Victoria O. Bitsadze – MD, PhD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>. Scopus Author ID: 6506003478.