ISSN 2313-7347 (print)
ISSN 2500-3194 (online)

(cc) BY-NC-SA

DOI: 10.17749/2313-7347.2020.14.1.69-79

Комбинированные гормональные контрацептивы как фактор риска нарушений мозгового кровообращения

М.Г. Новосартян[1], Н.В. Самбурова[2], Е.В. Аничкова[2], Э.А. Баяндурян[1], М.Д. Андреева[1], В.О. Бицадзе[2]

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

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

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

Резюме

Гормональные контрацептивы обеспечивают эффективную профилактику нежелательной беременности, однако имеют побочные эффекты, среди которых важное место занимает инсульт. Развитие этого тяжелого осложнения может быть связано с гормональными компонентами препарата, но в значительной мере зависит от присутствия дополнительных факторов риска сосудистых и тромботических осложнений, включающих курение, артериальную гипертензию, генетически детерминированную и приобретенную предрасположенность к тромботическим осложнениям. В настоящем обзоре представлен анализ наиболее значимых факторов риска развития инсульта у женщин на фоне применения комбинированных оральных контрацептивов, в том числе скрытых, таких как генетическая предрасположенность, гипергомоцистеинемия, тромбофилии.

Ключевые слова: *ишемический инсульт, геморрагический инсульт, комбинированные гормональные контрацептивы, факторы риска, тромбофилии, антифосфолипидный синдром, ADAMTS-13*

Статья поступила: 06.12.2019; **в доработанном виде:** 27.01.2020; **принята к печати:** 10.03.2020.

Конфликт интересов
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Вклад авторов
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования: Новосартян М.Г., Самбурова 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;14(1):69–79. DOI: 10.17749/2313-7347.2020.14.1.69-79.

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

2020 • Том 14 • № 1
Акушерство, Гинекология и Репродукция

Combined hormonal contraceptives as a risk factor for cerebrovascular accident

Margarita G. Novosartyan[1], Natalia V. Samburova[2], Elizaveta V. Anichkova[2], Emmanuella A. Bayanduryan[1], Margarita D. Andreeva[1], Victoria O. Bitsadze[2]

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

[2]Sechenov University; 8 bild. 2, Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

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

Abstract
Hormonal contraceptives are effective in preventing an unwanted pregnancy, but have side effects; among them stroke occupies an important place. The development of this serious disease may be associated with the hormonal drug components, but heavily dependent on additional risk factors for vascular and thrombotic complications such as smoking, arterial hypertension, genetically determined and acquired predisposition to thrombotic complications. This review presents an analysis of the most important risk factors for stroke such as genetic predisposition, hyperhomocysteinemia, thrombophilias in women using combined oral contraceptives.

Key words: *ischemic stroke, hemorrhagic stroke, combined hormonal contraceptives, risk factors, thrombophilia, antiphospholipid syndrome, ADAMTS-13*

Received: 06.12.2019; **in the revised form:** 27.01.2020; **accepted:** 10.03.2020.

Conflict of interests
The authors declare no conflict of interests with respect to this manuscript.

Author's contribution
Authors contributed equally to this article.

For citation: Novosartyan M.G., Samburova N.V., Anichkova E.V., Bayanduryan E.A., Andreeva M.D., Bitsadze V.O. Combined hormonal contraceptives as a risk factor for cerebrovascular accident. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2020;14(1):69–79. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2020.14.1.69-79.

Введение / Introduction

По данным Всемирной организации здравоохранения, более 100 млн женщин по всему миру используют комбинированные оральные контрацептивы (КОК) в качестве метода планирования семьи [1]. Гормональные контрацептивы обеспечивают эффективную профилактику нежелательной беременности, однако имеют побочные эффекты, среди которых тяжелые сосудистые и тромбоэмболические осложнения, включающие нарушения мозгового кровообращения – инсульты [2].

Механизмы повышенного риска развития инсульта у женщин репродуктивного возраста на фоне приема гормональных контрацептивов продолжают оставаться окончательно неизученными. Известно, что при использовании КОК происходит увеличение содержания в сыворотке крови VII, VIII, X факторов свертывания крови, ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1), повышается резистентность к протеину С [1, 3]. Повышение уровня прокоагулянтных факторов и снижение естественных антикоагулянтов (антитромбина III) объяснялось изменением их синтеза в печени под влиянием синтетических эстрогенов, в частности, этинилэстрадиола. Однако препараты КОК могут и напрямую воздействовать на стенку сосуда и приводить к эндотелиальной дисфункции, что способствует агрегации тромбоцитов [4]. Кроме того, КОК повышают уровень триглицеридов, снижают уровень липопротеинов высокой плотности и нарушают толерантность к глюкозе, что также увеличивает риск тромботических осложнений [1]. Изначально гиперкоагуляцию при применении КОК связывали исключительно с эстрогенным компонентом; более поздние исследования показали ее связь и с прогестагенной составляющей гормональных контрацептивов.

Однако тромботические эффекты КОК, определяющие острые нарушения кровообращения в сосудах головного мозга, были установлены для достаточно высоких доз синтетических эстрогенов, использу-

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

мых в препаратах первого поколения, которые не применяются в современных контрацептивах. На сегодняшний день развивающаяся фарминдустрия предлагает все новые и новые гормональные контрацептивные препараты, меняя дозу эстрогенов и гестагеновый компонент. Уже нет препаратов КОК с дозой этинилэстрадиола более 50 мкг; в основном применяют препараты с содержанием этинилэстрадиола 20–35 мкг, что снижает риск развития тромботических осложнений, в том числе инсульта, но отнюдь не исключает их [4].

Вероятно, тромботический риск применения КОК определяется не только дозой половых стероидов, но и генетически детерминированными особенностями их метаболизма, а также наличием приобретенной и генетически детерминированной (врожденной или наследуемой тромбофилии) склонности организма к развитию тромботических явлений. В связи с этим вопрос безопасности применения КОК не теряет своей актуальности, тем более что гормональные контрацептивы на данный момент остаются одними из самых эффективных методов контроля рождаемости и планирования семьи [2].

Риск развития инсульта и применение КОК / Stroke risk and use of combined oral contraceptives (COCs)

Инсульт – достаточно редкое заболевание среди женщин активного репродуктивного возраста. На каждые 100 тыс. женщин приходится примерно 4,4 ишемических удара. С другой стороны, в этой когорте пациенток распространенность редких форм инсульта необычной этиологии выше, чем в популяции [5]. Многочисленные исследования подтверждают, что риск развития инсульта у молодых женщин возрастает при использовании КОК [6]. Согласно данным метаанализа, включившего 24 исследования, относительный риск (RR) ишемического инсульта у женщин, применяющих КОК, составил 1,7 (95 % доверительный интервал (ДИ) = 1,5–1,9), что больше в сравнении с теми, кто КОК не использует. Однако, поскольку инсульт у молодых женщин встречается редко и существует много видов комбинированной оральной контрацепции, величина риска и влияние различных гормональных составляющих препаратов КОК остаются неясными. Нет также единого мнения о том, какой тип инсульта более характерен для женщин, принимающих КОК [1]. Согласно одним данным, вероятность развития этого грозного осложнения не зависит от вида инсульта [4]. В других исследованиях показано, что при приеме КОК возрастает риск только ишемического инсульта, но не геморрагического [7].

Непосредственными причинами нарушения кровообращения в сосудах головного мозга по ишемическому типу являются тромбоз, эмболия, а также спазм и недостаточная перфузия, по геморрагическому – разрыв стенки сосуда, нередко патологически измененного. Факторы риска инсульта на фоне приема КОК включают все общеизвестные факторы риска нарушения мозгового кровообращения, такие как артериальная гипертензия, атеро- и артериосклероз, заболевания клапанов сердца и состояния после их протезирования, нарушение сердечного ритма (фибрилляция предсердий), мигрени, курение, системные заболевания соединительной ткани (васкулиты, красная волчанка). Однако в отличие от пациенток старшего возраста, у которых основной причиной инсульта служит атеротромбоз, возникающий на фоне длительно существующей хронической патологии, включающей артериальную гипертензию, нарушения обмена веществ (в первую очередь липидного и углеводного), у женщин молодого возраста инсульт нередко развивается в отсутствие явных факторов риска, на фоне полного здоровья [8]. В литературе описаны случаи ишемического инсульта у женщин в возрасте до 30 лет с неотягощенным анамнезом, которые принимали КОК на протяжении нескольких месяцев [9]. Значительно увеличивается частота инсульта и его тяжесть на фоне приема КОК при наличии у женщины соматических заболеваний и транзиторных состояний, сопровождающихся гиперкоагуляционными изменениями в системе гемостаза.

КОК и ишемический инсульт / COCs and ischemic stroke

Несомненно, ишемический инсульт более распространен среди женщин, принимающих КОК, чем среди женщин активного репродуктивного возраста, не использующих этот метод контрацепции, что было подтверждено исследованиями, показавшие достоверную связь между приемом гормональных контрацептивов и развитием артериального тромбоза (ишемического инсульта, инфаркта миокарда) [4, 5, 10]. По данным метанализа, проведенного Z. Xu с соавт. (2015), риск ишемического инсульта на фоне приема КОК возрастает в 2,47 раза (95 % ДИ = 2,04–2,99) [11].

КОК и геморрагический инсульт / COCs and hemorrhagic stroke

Опубликованы также данные, подтверждающие существование связи между развитием геморрагического инсульта и приемом КОК [2]. По результатам метаанализа, риск геморрагического инсульта у женщин, принимающих КОК, по сравнению с теми, кто их не использует и никогда не использовал, выше: отношение шансов (OR) составило 1,39 (95 % ДИ = 1,05–1,83). При обработке данных было выявлено, что в таких случаях чаще встречаются субарахноидальные кровоизлияния (OR = 1,60; 95 % ДИ = 1,21–2,12), в то время как связи с внутримозговыми кровоизлияниями выявлено не было (OR = 0,92; 95 % ДИ = 0,33–2,54) [2]. Вероятность развития геморрагического инсульта выше у женщин с артериальной гипертензией [12].

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

По данным Z. Xu с соавт. (2018), риск геморрагического инсульта выше в развивающихся странах, что, по мнению авторов, может быть связано с недостаточной диагностикой и коррекцией артериальной гипертензии в этих регионах [2].

Эстрогены КОК и риск инсульта / COCs estrogens and stroke risk

Первые публикации о случаях инсультов, связанных с использованием оральных контрацептивов, появились уже вскоре после внедрения их в клиническую практику. Последовавшие за этими случаями исследования показали связь гормональной контрацепции с развитием инсультов и других тромботических осложнений и объяснялись высоким содержанием этинилэстрадиола в КОК первого поколения. Чтобы уменьшить побочные эффекты препаратов, дозу эстрогена постепенно снижали с 150 мкг, используемых в самых первых гормональных контрацептивах в 1960-е годы, до современных 30 мкг и менее. Однако причиной развития инсульта может быть прием даже современных низкодозированных препаратов КОК [9]. Но риск инсульта, несомненно, зависит от дозы эстрогенного компонента [5]. По данным F. Li с соавт., общий риск развития инсульта возрастает в 1,19 раза с увеличением дозы эстрогенов на каждые 10 мкг (95 % ДИ = 1,16–1,23) [6]. В систематическом обзоре и метаанализе, проведенном R. E. Roach с соавт., было показано, что риск развития ишемического инсульта возрастает с увеличением дозы эстрогена, и самый высокий риск – для препаратов с содержанием эстрогенов более 50 мкг: при дозе 20 мкг RR = 1,6 (95 % ДИ = 1,4–1,8), от 30 до 49 мкг RR = 2,0 (95 % ДИ = 1,4–3,0), при 50 мкг и выше RR = 2,4 (95 % ДИ = 1,8–3,3) [1]. По данным другого метаанализа, при приеме КОК, содержащих высокие дозы эстрогенов, значительно возрастал риск геморрагического инсульта (OR = 1,60; 95 % ДИ = 1,12–2,27); при приеме низкодозированных препаратов риск был менее значительным (OR = 1,19; 95 % ДИ = 0,86–1,66) [2].

На риск артериального тромбоза влияет не только доза, но и качественные характеристики эстрогена, входящего в состав препарата. Основным синтетическим аналогом эстрогенов, используемым в КОК, является этинилэстрадиол, который ввиду разницы в сродстве к эстрогеновым рецепторам не способен как эстрадиол связываться с рецепторами эндотелия и реализовывать положительное влияние на сосудистую стенку. С другой стороны, при использовании этинилэстрадиола происходит значительное усиление синтеза белков печенью, в том числе и факторов свертывания, что сопровождается гиперкоагуляционными изменениями системы гемостаза [7].

Гестагены КОК и риск инсульта / COCs gestagens and stroke risk

Современные КОК разделяются преимущественно по гестагенному компоненту, который представлен производными 19-нортестостерона. Препараты первого поколения (в настоящее время не используются) включали норэтинодрел, этинодиолдиацетат, линестренол; второго – норэтистерон, левоноргестрел, норгестрел; третьего – дезогестрел, гестоден, норгестимат, производные 17а-гидроксипрогестерона – медроксипрогестерона ацетат. По данным метаанализа, проведенного R. E. Roach с соавт., гестагены КОК первого, второго и третьего поколений мало отличаются друг от друга по возможности увеличивать риск инсульта [1]. По результатам другого метаанализа отмечено, что гестагены первого поколения в меньшей степени повышают риск ишемического инсульта, чем гестагены второго или третьего поколения [11]. Риск развития геморрагического инсульта также был ниже у препаратов, содержащих гестагены первого поколения (OR = 0,91; 95 % ДИ = 0,77–1,09), по сравнению с гестагенами второго (OR = 1,76; 95 % ДИ = 1,25–2,48) и третьего (OR = 1,70; 95 % ДИ = 0,72–4,02) поколений в комбинации с низкими дозами эстрогенов [2].

Продолжительность приема КОК и риск инсульта / Duration of COCs taking and stroke risk

Согласно результатам исследования F. Li с соавт., повышение риска инсульта среди женщин репродуктивного возраста отмечалось при высоких дозах эстрогена и продолжительности использования КОК. Напротив, риск инсульта снижался с увеличением периода времени после прекращения применения препарата [6]. Это согласуется с данными, опубликованными R. E. Roach с соавт.: общий риск развития инсульта возрастает в 1,20 раза (95 % ДИ = 1,05–1,37) каждые 5 лет постоянного использования КОК и уменьшается в 0,82 раза (95 % ДИ = 0,68–0,98) каждые 5 лет после прекращения приема данных препаратов [1]. Однако существуют исследования, отрицающие связь между продолжительностью приема КОК и риском развития инсульта [5]. Вопрос остается спорным и требующим дальнейших исследований.

Прогестиновые гормональные контрацептивы и риск инсульта / Progestin hormonal contraceptives and stroke risk

При наличии противопоказаний или ограничений к использованию КОК предпочтение рекомендуется отдавать чисто прогестиновым контрацептивам [13], прием которых ассоциируется с меньшим влиянием на систему гемостаза и, соответственно, со значительно более низким риском тромбозов [3] и ишемических инсультов (OR = 0,99; 95 % ДИ = 0,71–1,37) [11]. В ряде зарубежных исследований также отмечается, что прием чисто прогестиновых контрацептивов не увеличивает риск развития инсульта [4].

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

Факторы, способствующие развитию инсульта у женщин, принимающих КОК / Contributing factors for stroke in women taking COCs

К факторам, способствующим развитию инсультов, относят заболевания и патологические состояния, которые сопровождаются повышением активности системы гемостаза и повреждением сосудистой стенки, что стало причиной рассмотрения их как факторов риска развития инсультов на фоне приема КОК. К таким факторам относят курение, избыточный вес и ожирение, гиперхолестеринемию, дислипидемию, артериальную гипертензию, наследственность, в том числе генетически детерминированную тромбофилию, антифосфолипидный синдром (АФС), гипергомоцистеинемию, мигрень, особенно с аурой, сахарный диабет и др. [1, 5]. Независимым фактором риска развития инсульта, в том числе при применении КОК, является возраст женщины.

Артериальная гипертензия / Arterial hypertension

У пациенток с артериальной гипертензией, принимающих КОК, риск геморрагического инсульта выше в 6,02 раз (95 % ДИ = 1,50–24,25) в сравнении с женщинами, имеющими нормальный уровень артериального давления (OR = 1,37; 95 % ДИ = 1,06–1,75) [2]. Учитывая высокий риск нарушений мозгового кровообращения, следует избегать назначения КОК женщинам с артериальной гипертензией и рекомендовать им использовать альтернативные методы контроля рождаемости. Необходимо контролировать артериальное давление перед тем, как начинать постоянный прием гормональных контрацептивов, чтобы определить, входит ли пациентка в группу риска и, насколько это возможно, уменьшить риск нежелательных осложнений от использования КОК [2].

Мигрени / Migraines

Вероятность развития инсульта у женщин с мигренью и аурой почти в 3 раза выше (95 % ДИ = 2,2–3,9), чем у женщин, не испытывающих головных болей даже в отсутствие приема КОК. В случае мигрени без ауры риск также повышен, но не столь значительно (OR = 2,1; 95 % ДИ = 1,8–2,5) [10]. Применение гормональных контрацептивов у таких пациенток повышает риск нарушения мозгового кровообращения в 6 раз (95 % ДИ = 3,1–12,1) [10]. У женщин, страдающих мигренью и принимающих КОК, выше риск и геморрагического инсульта (OR = 1,97; 95 % ДИ = 1,19–3,27) по сравнению с пациентками, не страдающими мигренью (OR = 1,43; 95 % ДИ = 0,84–2,43) [2]. Все это доказывает, что КОК необходимо назначать с осторожностью [10] или избегать их использования у женщин с мигренью в анамнезе, особенно если женщина старше 35 лет, или мигрень сопровождается аурой [11]. Необходимы также дальнейшие исследования, которые бы определили вероятность церебральных осложнений при использовании КОК в зависимости от типа мигрени [10]. Кроме того, необходима более точная диагностика характера головных болей, так как наличие головных болей немигренозного характера не является противопоказанием для назначения КОК [14].

Курение / Smoking

Курение – независимый фактор риска инсульта. В работе M. Girot было показано, что до 25 % всех инсультов были связаны с курением, в молодом возрасте достигая 50 % ишемических инсультов криптогенного генеза [15]. Аналогичные результаты получены и отечественными исследователями: в группе пациенток с инсультами фактор «курение» присутствовал у 35,5 % против 13,3 % в контрольной группе ($p < 0,05$) [16]. Во многих исследованиях отмечена также связь между курением и риском развития инсульта у женщин, принимающих КОК [1, 2, 4]. По данным Z. Xu с соавт., риск инсульта значительно возрастает у курящих (OR = 4,52; 95 % ДИ = 2,27–8,99), чем у некурящих (OR = 1,35; 95 % ДИ = 1,03–1,76) [2], и на 25 % при сочетании курения и применения КОК [17]. Поэтому необходимо рекомендовать женщинам отказаться от курения перед началом использования КОК, особенно тем, кто старше 35 лет [11].

Американская коллегия акушеров и гинекологов (англ. the American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) рекомендует женщинам с мигренью и сопутствующими неврологическими симптомами, а также курящим и чей возраст равен или больше 35 лет применение чисто прогестиновых контрацептивов или использование негормональных методов планирования семьи, таких как внутриматочная спираль, барьерные методы или хирургическая стерилизация [9].

Избыточный вес и ожирение / Overweight and obesity

По данным М. С. Муминовой, риск инсультов увеличивается с увеличением лишнего веса [12], что объяснимо, так как ожирение, гиперхолестеринемия и дислипидемия – факторы риска развития венозных тромбозов, в частности венозных тромбоэмболий [18]. Пациенткам с избыточным весом и ожирением КОК рекомендуется назначать с осторожностью [11].

Наследственность / Heredity

Наследственная предрасположенность к инсульту связана в первую очередь с генетическими дефектами системы гемостаза (тромбогенными полиморфизмами факторов свертывающей, антикоагулянтной и фибринолитической систем, полиморфизмами генов гликопротеинов тромбоцитарных рецепторов) и вторично возникающими нарушениями функционирования системы гемостаза вследствие иных генетически детерминированных патологий (например, нарушения обмена гомоцистеина в результате дефекта генов ферментов). Согласно результатам метаанализа 120 исследований, включившего более 58 тыс. пациентов, наиболее значимыми являются полиморфизмы гена фактора V Лейден, протромбина, метилентетра-

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

гидрофолатредуктазы (MTHFR) и ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) [19].

АПФ является главным компонентом ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, обеспечивающим расщепление ангиотензина I до более активного ангиотензина II, а также инактивацию брадикинина, что индуцирует вазоконстрикцию, снижает тканевую перфузию и способствует гипертрофии гладкомышечных клеток стенки сосудов. Возникающая в результате хроническая гиперактивность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы является одной из важнейших причин эндотелиальной дисфункции. Полиморфизм гена АПФ может включать делецию или инсерцию фрагмента ДНК 287-bp. Лица с подобным полиморфизмом имеют более высокий риск развития ишемического инсульта, а также трудно корригируемой артериальной гипертензии и прогрессирующего атеро- и артериосклероза [20].

Первичная и вторичная патология гемостаза / Primary and secondary hemostasis pathology

В результате того, что эстрогены, входящие в состав КОК, повышают концентрацию факторов свертывания в крови и снижают активность системы естественных антикоагулянтов, то и весь период использования данных препаратов сочетается с гиперкоагуляцией крови, что неизбежно будет приводить к возрастанию риска тромботических событий. Наличие генетической предрасположенности к тромботическим эпизодам (генетической тромбофилии) в виде полиморфизма генов свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем неизбежно будет усугублять тромбофилическую ситуацию. Вероятно, подобные генетические полиморфизмы определяют и генетическую предрасположенность к инсультам.

Кроме генетически обусловленной, первичной, патология гемостаза может носить вторичный характер, т. е. быть приобретенной. У пациенток молодого возраста могут наблюдаться все виды приобретенной тромбофилии: обусловленной заболеваниями почек (при нефротическом синдроме), печени (вирусные гепатиты), быть связанной со снижением антикоагулянтной активности при дефиците протеинов C и S. В литературе описаны случаи дефицита протеина C у пациентов на фоне приема препаратов вальпроевой кислоты; показано, что повышает риск тромбозов присутствие железодефицитной анемии [21]. Для геморрагических инсультов отмечена связь с приобретенным или наследственным дефицитом факторов VII и VIII. Повышение риска инсульта на фоне приема КОК может быть связано с приобретенным дефицитом ADAMTS-13, а также приобретенной тромбофилией – АФС [22].

Наследственные тромбофилии / Hereditary thrombophilias

Наследственные тромбофилии играют особую роль в развитии тромбозов [12], и соответственно они являются одним из факторов риска инсульта на фоне приема КОК. Указаны статистические данные о случаях тромбоэмболий на фоне приёма гормональной контрацепции. Приведены результаты исследований последних лет по данному вопросу. Обсуждается важность тщательного обследования женщин перед назначением оральной контрацепции и, соответственно, они являются одним из факторов риска инсульта на фоне приема КОК. В работе A. Pezzini с соавт. приводятся данные, что вероятность развития инсульта наибольшая у пациенток с наследственной тромбофилией, принимающих КОК (OR = 23; 95 % ДИ = 4,19–125,0), по сравнению со здоровыми женщинами, не использующими гормональную контрацепцию, в то время как у принимающих КОК без тромбофилии риск был ниже (OR = 2,57; 95 % ДИ = 1,33–4,98) [23]. С развитием инсульта на фоне приема КОК связаны полиморфизмы генов фактора V Лейден, протромбина (G20210A) и MTHFR (677TT) [24].

Полиморфизм гена фактора V Лейден / Factor V Leiden gene polymorphism

Полиморфизм гена фактора V Лейден представляет собой наследуемое заболевание группы коагулопатий, при котором генетический дефект повышает устойчивость фактора V к инактивации протеином C, что способствует тромбозам. Клиническими исследованиями подтверждена связь мутации Лейдена с повышенным риском инсульта, в том числе в молодом возрасте [25]. Полиморфизм выявляется у 10,0–12,3 % пациентов с ишемическим инсультом [26]. Результаты крупного метаанализа показали увеличение риска инсульта в 1,33 раза у носителей мутации Лейдена (95 % ДИ = 1,12–1,58; p = 0,03) [27], у лиц моложе 45–50 лет – в 3 раза, преимущественно у женщин [25].

Использование КОК молодыми женщинами в условиях этого генетического полиморфизма повышает вероятность развития инсульта в 9–13 раз по сравнению с женщинами без факторов риска [28]. Присутствие у таких пациенток дополнительно кардиоваскулярных заболеваний (например, артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии, сахарного диабета) повышает риск инсульта в 11 раз [29].

Полиморфизм гена протромбина G20210A / Prothrombin gene G20210A polymorphism

Повышенный риск инсульта связывают с полиморфизмом гена протромбина [30]. Протромбин – предшественник тромбина, является одним из важнейших компонентов системы гемостаза. Гетерозиготное носительство варианта гена G20210A (замена нуклеотида аденин на гуанин в позиции 20210) повышает риск развития инсульта в 5 раз [30]. Частота этого полиморфизма у пациентов с инсультами составляет от 1 до 7,6 % в разных возрастных группах [31]. Гетерозиготный его вариант (OR = 10,4 при 95 % ДИ = 4,5–21,3; p < 0,001) или его сочетание с носительством гомо- или гетерозиготного полиморфизма гена MTHFR C677T (OR = 7,9 при 95 % ДИ = 3,4–13,1; p < 0,05) может быть причиной ишемических нарушений мозгового крово-

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

обращения на фоне фибрилляции предсердий. Выявляется полиморфизм G20210A гена протромбина у таких пациенток чаще (15,7 %) в сравнении со здоровыми и пациентками с венозными тромбозами [32]. Эти результаты согласуются с сообщениями других авторов, изучавших роль полиморфизма G20210A гена протромбина в развитии церебральных тромбозов.

В недавно проведенном исследовании было показано, что среди 70 пациенток с инсультом на фоне приема КОК тромбофилия была выявлена у 29 %: в 24 % случаев тромбофилия была генетическая; 15,7 % женщин имели полиморфизм гена фактора V Лейден, 7,1 % – полиморфизм G20210A в гене протромбина, в одном случае – их комбинацию [5].

Полиморфизм гена MTHFR и гипергомоцистеинемия / MTHFR gene polymorphism and hyperhomocysteinemia

Причиной активации коагуляционного каскада с последующим развитием инсульта может быть патология обмена гомоцистеина с его накоплением в организме (гипергомоцистеинемия), к которой могут приводить полиморфизмы генов ферментов, например, 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы. Полиморфизм гена MTHFR C677T (замена нуклеотида цитозина на тимин в 677 положении, в результате которой происходит замена аминокислоты аланина на валин в 222 положении белковой молекулы – A222V) известен с 1995 г. Уровень гомоцистеина в крови у носителей генотипа T/T на 25 % выше, чем у лиц с генотипом C/C [33]. Опубликованные результаты исследований свидетельствуют об особой роли гипергомоцистеинемии в развитии ишемического инсульта в молодом возрасте [34].

Гомоцистеин – серосодержащая аминокислота, синтезируемая в организме из метионина. Кроме физиологической его функции (участие в обмене метионина), гомоцистеин оказывает многокомпонентное действие, в первую очередь на эндотелий сосудов, способствуя его повреждению через активацию свободно-радикальных и перекисных реакций, и систему гемостаза, активируя ее, приводя к гиперкоагуляции. Клинические исследования показывают возможность использования гомоцистеина как предиктора цереброваскулярных заболеваний. Увеличение его уровня более 12 мкмоль/л (норма 4,6–9,9 мкмоль/л) связывают с повышением риска ишемического инсульта в 2 раза [35]. Имеются также данные, что терапевтическое снижение уровня гомоцистеина способствует значительному уменьшению риска возникновения инсульта [36].

Причиной гипергомоцистеинемии могут быть генетические дефекты ферментов, участвующих в метаболизме гомоцистеина, и их активности, и недостаток витаминов группы B (часто фолиевой кислоты), необходимых для функционирования биохимических путей обмена гомоцистеина. Гомозиготный вариант T/T полиморфизма гена MTHFR имеют 10–16 % пациенток с инсультами [37]. Исследование A. Pezzini с соавт. показало высокую вероятность развития инсульта у носителей полиморфизма TT677 MTHFR, принимающих КОК (OR = 11,8; 95 % ДИ = 4,46–31,0), по сравнению со здоровыми женщинами, не использующими гормональную контрацепцию [23]. Однако результаты изучения вклада полиморфного варианта C677T гена MTHFR в риск развития инсульта остаются достаточно противоречивыми. По данным A. Pezzini с соавт., риск инсульта у носителей полиморфизма гена MTHFR C677T был выше, но всё же меньшим для обследуемых с тромбофилией и не принимающих КОК (OR = 3,02; 95 % ДИ = 2,12–7,15) и для женщин без тромбофилии и использующих КОК (OR = 3,89; 95 % ДИ = 1,03–1,76) [23].

Другие генетические полиморфизмы / Other genetic polymorphisms

Многими исследователями отмечено, что с ишемическими инсультами ассоциируется дефицит протеина C; он выявляется у 39 % пациентов с нарушениями мозгового кровообращения [29, 38]. Отмечена также связь ишемического инсульта с дефицитом протеина S. Однако данные об этом неоднозначны. M. L. Wiesel с соавт. в наблюдении 105 пациентов с дефицитом протеина S у 13,3 % выявили артериальный церебральный или коронарный тромбоз [39], в то время как другие исследователи показали слабые связи между ними [40]. По данным метаанализа большого количества публикаций показано, что дефицит протеина S определяется у 13,8–23 % пациентов с инсультами моложе 45 лет и у 6 % пациентов моложе 60 лет [41]. В нескольких проспективных и случай–контроль исследованиях была обнаружена связь инсульта с повышением фибринолитической активности (D аллель гена тканевого активатора плазминогена, tPA) [42]; выявлено повышение активности PAI-1 по сравнению с контрольной группой. В метаанализе X. Xu с соавт. показано, что среди населения Китая носительство гомозиготного полиморфизма 4G/4G увеличивало относительный риск инсульта в 1,79 раза (95 % ДИ =1,20–2,67) [43].

В целом, согласно результатам метаанализов, объединивших большое число наблюдений артериальных и венозных тромбозов, показана меньшая значимость генетических форм тромбофилий в развитии атеротромбоза, чем в риске формирования венозных тромбозов. Вышесказанное доказывает необходимость скрининга женщин, планирующих применять метод гормональной контрацепции, на наследственные тромбофилии. В то же время, учитывая высокую стоимость метода диагностики и относительно невысокую распространенность тромбофилии в популяции, на сегодняшний день носительство тромбогенных мутаций определяют преимущественно у женщин с отягощенным соматическим, семейным или акушерско-гинекологическим анамнезом [44].

Наследственный и приобретенный дефицит ADAMTS-13 / Hereditary and acquired ADAMTS-13 deficiency

К гиперкоагуляции может приводить наследственный или приобретенный дефицит ADAMTS-13.

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

ADAMTS-13 представляет собой дезинтегрин и металлопротеиназу с последовательностями тромбоспондина типа 1. Он расщепляет макромолекулярные комплексы фактора Виллебранда. При дефиците ADAMTS-13 этого расщепления не происходит, и сосуды обтурируются гигантскими молекулами фактора Виллебранда, на которых оседает большое количество тромбоцитов, что выражается в повышенной склонности к тромбообразованию [22, 45]. На сегодняшний день известно более 70 вариантов полиморфизма гена ADAMTS-13, которые могут быть причиной недостаточного протеолиза мультимеров фактора Виллебранда. Снижение активности ADAMTS-13 может быть связано с циркуляцией антифосфолипидных антител (АФА) [46]. Дефицит ADAMTS-13 является одной из причин развития микроангиопатии, микроциркуляторного тромбоза и характерен для такой патологии, как тромботическая тромбоцитопеническая пурпура. Обсуждается возможность его участия в патогенезе инсультов.

H. M. Andersson с соавт. показали, что высокий уровень фактора Виллебранда ассоциируется с более высоким риском ишемического инсульта при использовании гормональной контрацепции (OR = 12,0; 95 % ДИ = 5,5–26,2). Сниженный уровень ADAMTS-13 повышал вероятность возникновения ишемического инсульта на фоне приема КОК в 5,8 раза (95 % ДИ = 2,7–12,4) [45]. В исследовании F. Denorme с соавт. (2017) у больных острым инсультом регистрировали значимо более низкий уровень ADAMTS-13 в день поступления (82,6 ± 21,0 %) по сравнению с группой контроля (110,6 ± 26,9 %; $p < 0,0001$) [47]. Однако возможная связь инсульта и ADAMTS-13 изучена недостаточно.

Антифосфолипидный синдром / Antiphospholipid syndrome

Одной из причин инсульта на фоне приема КОК может быть аутоиммунное заболевание, проявляющееся продукцией антител к мембранным фосфолипидам – АФС. Артериальные и венозные тромбозы – наиболее частые клинические проявления циркуляции АФА [46]. С ними ассоциируется целый ряд акушерских осложнений: 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 %. АФС является доказанным фактором риска нарушения мозгового кровообращения, преимущественно у женщин. Каждый третий инсульт в возрасте до 50 лет ассоциируется с циркуляцией АФА [46].

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 (протеинов С и S), повышают активность тромбоцитов. Образующиеся тромбы нарушают кровоток в артериальных и венозных сосудах [46].

Исследование роли АФА в развитии ишемического инсульта показало, что присутствие волчаночного антикоагулянта (ВА) повышает риск ишемического инсульта в 45,7 раза (95 % ДИ = 12,4–169,0). Прием КОК в условиях циркуляции ВА увеличивает этот риск в 201 раз (95 % ДИ = 22,1–182,8) [48]. У женщин с антителами к β_2-гликопротеину вероятность тромботического события в церебральных артериях повышалась в 2,3 раза (95 % ДИ = 1,4–3,7) по сравнению с теми, у кого эти антитела не определялись. Антикардиолипиновые и антипротромбиновые антитела на риск ишемического инсульта не влияли [48]. В какой степени влияет прием КОК на риск развития инсульта на фоне присутствия АФА, еще предстоит изучить.

Заключение / Conclusion

КОК увеличивают риск развития инсульта у женщин активного репродуктивного возраста. По обобщенным данным результатов исследований, этот риск связан в большей степени с эстрогенным компонентом препаратов КОК и зависит от дозы этинилэстрадиола и, вероятно, от длительности применения гормональной контрацепции. Гестагенный компонент играет роль в модификации рисков. Современные препараты КОК с минимальным содержанием эстрогена минимизируют риск инсульта, связанный с составом препарата КОК. Большое значение приобретают факторы, создающие условия для реализации этого риска в виде соматической патологии, вредных привычек (курение) или скрытой предрасположенности к развитию тромбозов, т. е. тромбофилического состояния. Эти данные свидетельствуют о необходимости детального изучения факторов риска инсульта у женщин детородного возраста, многие из которых до сих пор остаются неизвестными, для выделения групп риска по развитию инсультов и разработки превентивных мер профилактики этого грозного осложнения на фоне применения КОК.

Финансирование
Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки.
Происхождение статьи и рецензирование
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.

Funding
The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding.
Provenance and peer review
Not commissioned; externally peer reviewed.

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

Литература:

1. Roach R.E., Helmerhorst F.M., Lijfering W.M. et al. Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;27(8):CD011054. DOI: 10.1002/14651858.CD011054.pub2.
2. Xu Z., Yue Y., Bai J. et al. Association between oral contraceptives and risk of hemorrhagic stroke: a meta-analysis of observational studies. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;297(5):1181–91. DOI: 10.1007/s00404-018-4723-7.
3. Хамошина М.Б., Межевитинова Е.А., Руднева О.Д. и др. Гормональная контрацепция у женщин с высоким риском развития осложнений: грани проблемы, пути решения. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2012;11(3):41–7.
4. Lima A.C.S, Martins L.C.G, Lopes M.V.O et al. Influence of hormonal contraceptives and the occurrence of stroke: integrative review. *Rev Bras Enferm* [Internet]. 2017;70(3):647–55. DOI: 10.1590/0034-7167-2016-0056.
5. Dulicek P., Ivanova E., Kostal M. et al. Analysis of risk factors of stroke and venous thromboembolism in females with oral contraceptives use. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018;24(5):797–802. DOI: 10.1177/1076029617727857.
6. Li F., Zhu L., Zhang J. et al. Oral contraceptive use and increased risk of stroke: A dose-response meta-analysis of observational studies. *Front Neurol*. 2019;(10):993. DOI: 10.3389/fneur.2019.00993.
7. Кузнецова И.В., Суханова Г.А. Контрацепция и риск артериального тромбоза. РМЖ. *Мать и Дитя*. 2013;21(23):1128–33.
8. Sibai B.M., Coppage K.H. Diagnosis and management of women with stroke during pregnancy/postpartum. *Clin Perinatol*. 2004;31(4):853–68. DOI: 10.1016/j.clp.2004.06.003.
9. Carlton C., Banks M., Sundararajan S. Oral contraceptives and ischemic stroke risk. *Stroke*. 2018;49(4):e157–e159. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.020084.
10. Champaloux S.W., Tepper N.K., Monsour M. et al. Use of combined hormonal contraceptives among women with migraines and risk of ischemic stroke. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;16(5):489.e1–489.e7. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.12.019.
11. Xu Zh., Li Y., Tang Sh. et al. Current use of oral contraceptives and the risk of first-ever ischemic stroke: A meta-analysis of observational studies. *Thromb Res*. 2015;1(136):52–60. DOI: 10.1016/j.thromres.2015.04.021.
12. Муминова М.С. Тромбоэмболические осложнения при применении комбинированных оральных контрацептивов. *Аллея науки*. 2018;8(11):96–100.
13. Мозес В.Г. Гормональная контрацепция у женщин группы риска по развитию артериальных и венозных тромбозов. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2009;8(2):83–7.
14. Межевитинова Е.А., Хамошина М.Б., Руднева О.Д. и др. Гормональная контрацепция у женщин высокого риска: пути решения проблемы. *Доктор.Ру*. 2012;1(69):27–33.
15. Girot M. Smoking and stroke. *Presse Med*. 2009;38(7–8):1120–5. (In French). DOI: 10.1016/j.lpm.2008.12.018.
16. 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.
17. Kaminski P., Szpotanska-Sikorska M., Wielgos M. Cardiovascular risk and the use of oral contraceptives. *Neuro Endocrinol Lett*. 2013;34(7):587–9.
18. Медицинские критерии приемлемости для использования методов контрацепции. 5-е изд. *Женева: ВОЗ*, 2015. 192 с. Режим доступа: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/348116/MEC-merged.pdf. (Дата доступа: 05.12.2019).
19. Traylor M., Farrall M., Holliday E.G. et al; International Stroke Genetics Consortium. Genetic risk factors for ischaemic stroke and its subtypes (the METASTROKE collaboration): a meta-analysis of genome-wide association studies. *Lancet Neurol*. 2012;11(11):951–62. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70234-X.
20. Wang Y., Tikellis C., Thomas M.C., Golledge J. Angiotensin converting enzyme 2 and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2013;226(1):3–8. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.08.018.
21. Tsze D.S., Valente J.H. Pediatric stroke: a review. *Emerg Med Int*. 2011;2011:734506. DOI: 10.1155/2011/734506.
22. Баяндурян Э.А., Самбурова Н.В., Аничкова Е.В. и др. Этиопатогенетические факторы риска развития инсульта у беременных. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2019;13(3):217–26. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.3.217-226.
23. Pezzini A., Grassi M., Iacoviello L. et al. Inherited thrombophilia and stratification of ischaemic stroke risk among users of oral contraceptives. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(3):271–6. DOI: 10.1136/jnnp.2006.101675.
24. Martinelli I., Battaglioli T., Burgo I. et al. Oral contraceptive use, thrombophilia and their interaction in young women with ischemic stroke. *Haematologica*. 2006;91(6):844–7.
25. Aznar J., Mira Y., Vayá A. et al. Factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations in young adults with cryptogenic ischemic stroke. *Thromb Haemost*. 2004;91(5):1031–4. DOI: 10.1160/TH03-11-0690.
26. Meinardi J.R., Middeldorp S., de Kam P.J. et al. The incidence of recurrent venous thromboembolism in carriers of factor V Leiden is related to concomitant thrombophilic disorders. *Br J Haematol*. 2002;116(3):625–31. DOI: 10.1046/j.0007-1048.2001.03303.x
27. Casas J.P., Hingorani A.D., Bautista L.E., Sharma P. Meta-analysis of genetic studies in ischemic stroke: thirty-two genes involving approximately 18 000 cases and 58 000 controls. *Arch Neurol*. 2004;61(11):652–61. DOI: 10.1001/archneur.61.11.1652.
28. Slooter A.J., Rosendaal F.R., Tanis B.C. et al. Prothrombotic conditions, oral contraceptives, and the risk of ischemic stroke. *J Thromb Haemost*. 2005;3:1213–7. DOI: 10.1111/j.1538–7836.2005.01442.x.
29. Пизова Н.В. Ишемический инсульт и наследственные тромбофилические состояния. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2017;11(4):71–80.
30. De Stefano V., Chiusolo P., Paciaroni K. et al. Prothrombin G20210A mutant genotype is a risk factor for cerebrovascular ischemic disease in young patients. *Blood*. 1998;91(10):3562–5.
31. Nowak-Göttl U., Sträter R., Heinecke A., Junker R. Lipoprotein (a) and genetic polymorphisms of clotting factor V, prothrombin, and methylenetetrahydrofolate reductase are risk factors of spontaneous ischemic stroke in childhood. *Blood*. 1999;94(11):3678–82. DOI: 10.1182/blood.V94.11.3678.423k34_3678_3682.
32. Lalouschek W., Aull S., Series W. et al. The prothrombin G20210A mutation and factor V Leiden mutation in patients with cerebrovascular disease. *Blood*. 1998;92(2):704–5.
33. Wotherspoon F, Laight D, Shaw K, Cummings M. Homocysteine, endothelial dysfunction and oxidative stress in type 1 diabetes mellitus. *Br J Diabetes Vasc Dis*. 2003;3(5):334–40. DOI: 10.1177/14746514030030050401.
34. McCully K.S. Chemical pathology of homocysteine. IV. Excitotoxicity, oxidative stress, endothelial dysfunction, and inflammation. *Ann Clin Lab Sci*. 2009;39(3):219–32.
35. Козлова Т.В. Значимость генетических нарушений в системе гемокоагуляции и гипергомоцистеинемии как причинного фактора цереброваскулярных осложнений у больных с фибрилляцией предсердий. *Неврологический вестник*. 2005;37(1–2):26–31.
36. Lonn E., Yusuf S., Arnold M.J. et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med*. 2006;354(15):1567–7. DOI: 10.1056/NEJMoa060900.
37. Trabetti E. Homocysteine, MTHFR gene polymorphisms, and cardiocerebrovascular risk. *J Appl Genet*. 2008;49(3):267–82. DOI: 10.1007/BF03195624.
38. Taylor F.B. Protein S, C4b binding protein, and the hypercoagulable state. *J Lab Clin Med*. 1992;119(6):596–7.
39. Wiesel M.L., Borg J.Y., Grunebaum L. et al. Influence of protein S deficiency on the arterial thrombosis risk. *Presse Med*. 1991;20(22):1023–7.
40. Douay X., Lucas C., Caron C. et al. Antithrombin, protein C and protein S levels in 127 consecutive young adults with ischemic stroke. *Acta Neurol Scand*. 1998;98(2):124–7.
41. Moster M. Coagulopathies and arterial stroke. *J Neuroophthalmol*. 2003;23(1):63–71. DOI: 10.1097/00041327-200303000-00012.
42. Smith F.B., Lee A.J., Fowkes F.G. et al. Hemostatic factors as predictors of ischemic heart disease and stroke in the Edinburgh Artery Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17(11):3321–5. DOI: 10.1161/01.atv.17.11.3321.
43. Xu X., Li J., Sheng W., Liu L. Meta-analysis of genetic studies from journals published in China of ischemic stroke in the Han Chinese population. *Cerebrovasc Dis*. 2008;26:48–62. DOI: 10.1159/000135653.

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

44. Карпова И.А., Сигильетова Т.С., Чернова А.М. и др. Тромботические осложнения на фоне гормональной контрацепции у женщин. *Медицинская наука и образование Урала*. 2012;13(3–2):12–5.
45. Andersson H.M., Siegerink B., Luken B.M. et al. High VWF, low ADAMTS13, and oral contraceptives increase the risk of ischemic stroke and myocardial infarction in young women. *Blood*. 2012;119(6):1555–60. DOI: 10.1182/blood-2011-09-380618.
46. 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.
47. 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.
48. Urbanus R.T. Antiphospholipid antibodies and risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in young women in the RATIO study: a case-control study. *Lancet Neurol*. 2009;11(8):998–1005. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70239-X.

References:

1. Roach R.E., Helmerhorst F.M., Lijfering W.M. et al. Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;27(8):CD011054. DOI: 10.1002/14651858.CD011054.pub2.
2. Xu Z., Yue Y., Bai J. et al. Association between oral contraceptives and risk of hemorrhagic stroke: a meta-analysis of observational studies. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;297(5):1181–91. DOI: 10.1007/s00404-018-4723-7.
3. Khamoshina M.B., Mezhevitinova E.A., Rudneva O.D. et al. Hormonal contraception in women with a high risk for development of complications: facets of the problem and its solutions. [Gormonal'naya kontracepciya u zhenshchin s vysokim riskom razvitiya oslozhnenij: grani problemy, puti resheniya]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2012;11(3):41–7. (In Russ.).
4. Lima A.C.S, Martins L.C.G, Lopes M.V.O et al. Influence of hormonal contraceptives and the occurrence of stroke: integrative review. *Rev Bras Enferm* [Internet]. 2017;70(3):647–55. DOI: 10.1590/0034-7167-2016-0056.
5. Dulicek P., Ivanova E., Kostal M. et al. Analysis of risk factors of stroke and venous thromboembolism in females with oral contraceptives use. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018;24(5):797–802. DOI: 10.1177/1076029617727857.
6. Li F., Zhu L., Zhang J. et al. Oral contraceptive use and increased risk of stroke: A dose-response meta-analysis of observational studies. *Front Neurol*. 2019;(10):993. DOI: 10.3389/fneur.2019.00993.
7. Kuznetsova I.V., Sukhanova G.A. Contraception and the risk of arterial thrombosis. [Kontracepciya i risk arterial'nogo tromboza]. *RMZh. Mat' i Ditya*. 2013;21(23):1128–33. (In Russ.).
8. Sibai B.M., Coppage K.H. Diagnosis and management of women with stroke during pregnancy/postpartum. *Clin Perinatol*. 2004;31(4):853–68. DOI: 10.1016/j.clp.2004.06.003.
9. Carlton C., Banks M., Sundararajan S. Oral contraceptives and ischemic stroke risk. *Stroke*. 2018;49(4):e157–e159. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.020084.
10. Champaloux S.W., Tepper N.K., Monsour M. et al. Use of combined hormonal contraceptives among women with migraines and risk of ischemic stroke. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;16(5):489.e1–489.e7. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.12.019.
11. Xu Zh., Li Y., Tang Sh. et al. Current use of oral contraceptives and the risk of first-ever ischemic stroke: A meta-analysis of observational studies. *Thromb Res*. 2015;1(136):52–60. DOI: 10.1016/j.thromres.2015.04.021.
12. Muminova M.S. Thromboembolic complications in the use of combined oral contraceptives. [Tromboembolicheskie oslozhneniya pri primenenii kombinirovannyh oral'nyh kontraceptivov]. *Alleya nauki*. 2018;8(11):96–100. (In Russ.).
13. Mozes V.G. Hormonal contraception in women from a risk group for development of arterial and venous thromboses. [Gormonal'naya kontracepciya u zhenshchin gruppy riska po razvitiyu arterial'nyh i venoznyh trombozov]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2009;8(2):83–7. (In Russ.).
14. Mezhevitinova E.A., Khamoshina M.B., Rudneva O.D. et al. Hormonal contraception in high-risk women: ways to solve the problem. [Gormonal'naya kontracepciya u zhenshchin vysokogo riska: puti resheniya problem]. *Doktor.Ru*. 2012;1(69):27–33. (In Russ.).
15. Girot M. Smoking and stroke. *Presse Med*. 2009;38(7–8):1120–5. (In French). DOI: 10.1016/j.lpm.2008.12.018.
16. Taitubayeva G.K., Gribacheva I.A., Petrova E.V., Popova T.F. Stroke and pregnancy: the main risk factors. [Popova T.F. Insul't i beremennost': osnovnye faktory riska]. *Issledovaniya i praktika v medicine*. 2017;4(4):27–34. (In Russ.). DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-4-3.
17. Kaminski P., Szpotanska-Sikorska M., Wielgos M. Cardiovascular risk and the use of oral contraceptives. *Neuro Endocrinol Lett*. 2013;34(7):587–9.
18. Medical admissibility criteria for using contraceptive methods. 5th ed. [Medicinskie kriterii priemlemosti dlya ispol'zovaniya metodov kontracepcii. 5-e izd]. *Zheneva: VOZ*, 2015. 192 s. (In Russ.). Available at: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/348116/MEC-merged.pdf. (Accessed: 05.12.2019).
19. Traylor M., Farrall M., Holliday E.G. et al; International Stroke Genetics Consortium. Genetic risk factors for ischaemic stroke and its subtypes (the METASTROKE collaboration): a meta-analysis of genome-wide association studies. *Lancet Neurol*. 2012;11(11):951–62. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70234-X.
20. Wang Y., Tikellis C., Thomas M.C., Golledge J. Angiotensin converting enzyme 2 and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2013;226(1):3–8. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.08.018.
21. Tsze D.S., Valente J.H. Pediatric stroke: a review. *Emerg Med Int*. 2011;2011:734506. DOI: 10.1155/2011/734506.
22. Bayanduryan E.A., Samburova N.V., Anichkova E.V. et al. Etiopathogenetic risk factors for stroke in pregnant women. [Etiopatogeneticheskie faktory riska razvitiya insul'ta u beremennyh]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukciya*. 2019;13(3):217–26. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.3.217-226.
23. Pezzini A., Grassi M., Iacoviello L. et al. Inherited thrombophilia and stratification of ischaemic stroke risk among users of oral contraceptives. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(3):271–6. DOI: 10.1136/jnnp.2006.101675.
24. Martinelli I., Battaglioli T., Burgo I. et al. Oral contraceptive use, thrombophilia and their interaction in young women with ischemic stroke. *Haematologica*. 2006;91(6):844–7.
25. Aznar J., Mira Y., Vayá A. et al. Factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations in young adults with cryptogenic ischemic stroke. *Thromb Haemost*. 2004;91(5):1031–4. DOI: 10.1160/TH03-11-0690.
26. Meinardi J.R., Middeldorp S., de Kam P.J. et al. The incidence of recurrent venous thromboembolism in carriers of factor V Leiden is related to concomitant thrombophilic disorders. *Br J Haematol*. 2002;116(3):625–31. DOI: 10.1046/j.0007-1048.2001.03303.x
27. Casas J.P., Hingorani A.D., Bautista L.E., Sharma P. Meta-analysis of genetic studies in ischemic stroke: thirty-two genes involving approximately 18 000 cases and 58 000 controls. *Arch Neurol*. 2004;61(11):652–61. DOI: 10.1001/archneur.61.11.1652.
28. Slooter A.J., Rosendaal F.R., Tanis B.C. et al. Prothrombotic conditions, oral contraceptives, and the risk of ischemic stroke. *J Thromb Haemost*. 2005;3:1213–7. DOI: 10.1111/j.1538–7836.2005.01442.x.
29. Pizova N.V. Ischemic stroke and inherited thrombophilias. [Ishemicheskij insul't i nasledstvennye trombofilicheskie sostoyaniya]. *Annaly klinicheskoj i eksperimental'noj nevrologii*. 2017;11(4):71–80. (In Russ.).
30. De Stefano V., Chiusolo P., Paciaroni K. et al. Prothrombin G20210A mutant genotype is a risk factor for cerebrovascular ischemic disease in young patients. *Blood*. 1998;91(10):3562–5.
31. Nowak-Göttl U., Sträter R., Heinecke A., Junker R. Lipoprotein (a) and genetic polymorphisms of clotting factor V, prothrombin, and methylenetetrahydrofolate reductase are risk factors of spontaneous ischemic stroke in childhood. *Blood*. 1999;94(11):3678–82. DOI: 10.1182/blood.V94.11.3678.423k34_3678_3682.
32. Lalouschek W., Aull S., Series W. et al. The prothrombin G20210A mutation and factor V Leiden mutation in patients with cerebrovascular disease. *Blood*. 1998;92(2):704–5.
33. Wotherspoon F, Laight D, Shaw K, Cummings M. Homocysteine, endothelial dysfunction and oxidative stress in type 1 diabetes

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

mellitus. *Br J Diabetes Vasc Dis*. 2003;3(5):334–40. DOI: 10.1177/14746514030030050401.
34. McCully K.S. Chemical pathology of homocysteine. IV. Excitotoxicity, oxidative stress, endothelial dysfunction, and inflammation. *Ann Clin Lab Sci*. 2009;39(3):219–32.
35. Kozlova T.V. Significance of genetic disorders in hemocoagulation and hyperhomocystein system as a causing factor of cerebrovascular complications in patients with atrial fibrillation. [Znachimost' geneticheskih narushenij v sisteme gemokoagulyacii i gipergomocisteinemii kak prichinnogo faktora cerebrovaskulyarnyh oslozhnenij u bol'nyh s fibrillyaciej predserdij]. *Nevrologicheskij vestnik*. 2005;37(1–2):26–31. (In Russ.)
36. Lonn E., Yusuf S., Arnold M.J. et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med*. 2006;354(15):1567–7. DOI: 10.1056/NEJMoa060900.
37. Trabetti E. Homocysteine, MTHFR gene polymorphisms, and cardiocerebrovascular risk. *J Appl Genet*. 2008;49(3):267–82. DOI: 10.1007/BF03195624.
38. Taylor F.B. Protein S, C4b binding protein, and the hypercoagulable state. *J Lab Clin Med*. 1992;119(6):596–7.
39. Wiesel M.L., Borg J.Y., Grunebaum L. et al. Influence of protein S deficiency on the arterial thrombosis risk. *Presse Med*. 1991;20(22):1023–7.
40. Douay X., Lucas C., Caron C. et al. Antithrombin, protein C and protein S levels in 127 consecutive young adults with ischemic stroke. *Acta Neurol Scand*. 1998;98(2):124–7.
41. Moster M. Coagulopathies and arterial stroke. *J Neuroophthalmol*. 2003;23(1):63–71. DOI: 10.1097/00041327-200303000-00012.
42. Smith F.B., Lee A.J., Fowkes F.G. et al. Hemostatic factors as predictors of ischemic heart disease and stroke in the Edinburgh Artery Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17(11):3321–5. DOI: 10.1161/01.atv.17.11.3321.
43. Xu X., Li J., Sheng W., Liu L. Meta-analysis of genetic studies from journals published in China of ischemic stroke in the Han Chinese population. *Cerebrovasc Dis*. 2008;26:48–62. DOI: 10.1159/000135653.
44. Karpova I.A., Sigiljetova T.S., Chernova A.M. et al. The trombotic complications of women caused by hormonal contraception. [Tromboticheskie oslozhneniya na fone gormonal'noj kontracepcii u zhenshchin]. *Medicinskaya nauka i obrazovanie Urala*. 2012;13(3–2):12–5. (In Russ.)
45. Andersson H.M., Siegerink B., Luken B.M. et al. High VWF, low ADAMTS13, and oral contraceptives increase the risk of ischemic stroke and myocardial infarction in young women. *Blood*. 2012;119(6):1555–60. DOI: 10.1182/blood-2011-09-380618.
46. Sukontseva T.A., Kaplina O.Yu. On the pathogenesis of thromboses in antiphospholipid syndrome. [K voprosu o patogeneze trombozov pri antifosfolipidnom syndrome]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukciya*. 2018;12(3):72–8. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.3.072-078.
47. 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.
48. Urbanus R.T. Antiphospholipid antibodies and risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in young women in the RATIO study: a case-control study. *Lancet Neurol*. 2009;11(8):998–1005. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70239-X.

Сведения об авторах:

Новосартян Маргарита Геннадиевна – акушер-гинеколог, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0590-8483.

Самбурова 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 – студент 4-го курса медицинской школы «Медицина будущего» ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1359-4859.

Баяндурян Эммануелла Ашотовна – акушер-гинеколог, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6451-5861.

Андреева Маргарита Дарчоевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинаталогии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6524-3965.

Бицадзе Виктория Омаровна – д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова 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. Researcher ID: F-8409-2017.

About the authors:

Margarita G. Novosartyan – MD, Obstetrician-Gynecologist, Postgraduate Student, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0590-8483.

Natalia V. Samburova – MD, 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, Medical school «Medicine of the Future», Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1359-4859.

Emmanuella A. Bayanduryan – MD, Obstetrician-Gynecologist, Postgraduate Student, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6451-5861.

Margarita D. Andreeva – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6524-3965.

Victoria O. Bitsadze – MD, Dr Sci Med, 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. Researcher ID: F-8409-2017.

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