

ФАКТОРЫ РИСКА ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ У ЖЕНЩИН РАЗНОГО ВОЗРАСТА

Пронин А.Г.*¹, Пожидаева Е.А.²¹ Филиал ЧУ ОО ВО «Медицинский университет «Реавиз», Москва² ООО «МТКлиник», Жуковский

DOI: 10.25881/20728255_2025_20_2_108

Резюме. Тромбоэмболия легочной артерии является распространенным и жизнеугрожающим заболеванием, развивающимся при воздействии множества триггеров. Их детализация у разных групп пациентов позволяет более эффективно профилировать и диагностировать эту патологию. Представлен результат изучения и анализа современных представлений о факторах риска тромбоэмболии легочной артерии у женщин в разные возрастные периоды. В молодом возрасте, от 18 до 44 лет, прослеживается взаимосвязь венозных тромбоэмболических осложнений с состояниями, повышающими уровень и активность эстрогенов (прием оральных контрацептивов, беременность, применение вспомогательных репродуктивных технологий, наличие гормонально зависимых новообразований), наличием тромбофилии и ожирения. У женщин старше 45 лет – с наличием сопутствующих заболеваний и использованием гормональной заместительной терапии. Все представленные предрасполагающие факторы многократно увеличивают вероятность развития тромбоэмболии легочной артерии у пациенток соответствующих возрастных периодов, а их сочетание делает этот риск еще выше.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии; женщины; факторы вероятности; молодой возраст; перименопаузальный и менопаузальный периоды.

Введение

Среди сердечно-сосудистых заболеваний тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) является одной из самых распространенных и потенциально смертельно опасных. Распространенность ТЭЛА в мире оставляет около 100 случаев на 100 000 населения в год, а смертельная – 6–30 случаев на 100 000 населения в год. У 60% больных ТЭЛА носит рецидивирующий характер, из которых в 4–8% случаев повторный эпизод развивается в первые 6 месяцев, а еще в 30% – в последующие 10 лет [1–3].

Несмотря на большой вклад многих исследователей в разработку мероприятий по предупреждению и своевременному оптимальному лечению ТЭЛА, за последние 2–3 десятилетия распространенность и смертность от данного заболевания не имеют тенденции к снижению [2; 4].

Вероятность развития и тяжесть течения ТЭЛА увеличиваются с возрастом [1; 4]. Так, доля лиц в возрасте до 24 лет из всех больных ТЭЛА составляет около 2%, при этом 90–97% из них имеют невысокий риск ранней смерти согласно критериям Европейского общества кардиологов. У людей старше 40 лет вероятность развития ТЭЛА удваивается на каждое десятилетие жизни и в старших возрастных группах распространенность ее составляет до 500 случаев на 100 000 населения в год, а тяжесть течения зависит не только от характера самой ТЭЛА, но и от наличия сопутствующих заболеваний [1; 2; 4].

RISK FACTORS FOR PULMONARY EMBOLISM IN WOMEN OF DIFFERENT AGES

Pronin A.G.*¹, Pozhidaeva E.A.²¹ Moscow Medical University «Reaviz», Moscow² MTKlinik Limited Liability Company, Zhukovsky

Abstract. Pulmonary embolism is a common and life-threatening disease that develops under the influence of multiple triggers – predisposing factors. Their detailing in different groups of patients makes it possible to more effectively prevent and diagnose the pathology in question. This article presents the result of the study and analysis of modern ideas about the risk factors of pulmonary embolism in women at different age periods. At a young age, from 18 to 44 years old, there is a relationship between venous thromboembolic complications and conditions that increase the level and activity of estrogens (taking oral contraceptives, pregnancy, the use of assisted reproductive technologies, the presence of hormone-dependent neoplasms), the presence of thrombophilia and obesity. In women over 45 years of age – with the presence of concomitant diseases and the use of hormone replacement therapy. All of the presented predisposing factors significantly increase the likelihood of developing pulmonary embolism in patients of the corresponding age periods, and their combination makes this risk even higher.

Keywords: pulmonary embolism; women; probability factors; young age; menopausal period.

Общая распространенность ТЭЛА у мужчин и женщин практически одинакова, но в разные периоды жизни может отличаться [5; 6]. Так, у женщин молодого возраста, от 18 до 44 лет, ТЭЛА развивается в 2 раза чаще, чем у мужчин, что наиболее часто связано с беременностью, родами и использованием оральных контрацептивов. В среднем, от 45 до 59 лет, и более старшем возрасте, у женщин риск ТЭЛА повышается на фоне приема гормонозаместительной терапии и сопутствующей, нередко гормональнозависимой, патологии [7–9].

Факторы вероятности ТЭЛА у женщин молодого возраста

В молодом возрасте у женщин лидирующие позиции в качестве предпосылок к развитию венозных тромбоэмболических осложнений, особенно на фоне повышенной массы тела и наличия тромбофилических состояний, являются процессы, связанные с репродуктивной функцией и гормональным фоном, а именно: прием оральных контрацептивов; применение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) для наступления беременности; беременность, особенно осложненная, в первую очередь преэклампсией; роды и послеродовый период; новообразования гинекологической сферы [7; 10; 11].

От фактора риска может зависеть локализация венозного тромбоза, как источника ТЭЛА, а значит и вероятность тяжести течения заболевания (Табл. 1).

* e-mail: lek32@yandex.ru

Беременность, даже физиологическая, является фактором повышающим в 4–6 раз вероятность развития ТЭЛА по сравнению с небеременными женщинами того же возраста [13–15]. Частота венозных тромбозов у беременных составляет 1–2 на 1000 беременностей [12; 13; 15]. При этом риск ТЭЛА в первом и втором триместрах примерно в 2 раза, а в третьем – в 9 раз выше, чем у небеременных женщин [8; 12].

ТЭЛА является одной из основных причин неакушерской материнской смертности. 3,5–6,3% случаев заболевания у беременных при своевременной диагностике и лечении и до 50% без терапии заканчиваются летально, что значительно выше, чем среди небеременных женщин с этой патологией того же возраста [4; 16; 17].

Беременность и без иных предрасполагающих факторов является состоянием создающим условия для реализации триады Вирхова на фоне физиологических и анатомических изменений: повреждение стенки сосуда; замедление тока крови на фоне индуцированного прогестероном венозного застоя, сдавления нижней полой вены и тазовых вен вследствие увеличения матки и снижения подвижности; гиперкоагуляция с активацией факторов свертываемости крови (прогрессивное увеличение содержания фактора фон Виллебранда, факторов VIII, VII, V, X, XII, VII, фибриногена), снижением активности антикоагулянтной системы за счет развития резистентности к активированному протеину С и снижения уровня протеина S, а также стимуляцией агрегации тромбоцитов [18–20]. При наличии у беременных дополнительных факторов риска, представленных в таблице 2 с отражением степени их влияния, вероятность ТЭЛА увеличивается многократно [4; 15; 16; 18; 21].

Риск развития ТЭЛА еще более значимо повышается при сочетании указанных факторов, что явилось предпосылкой для разработки шкал прогнозирования возникновения заболевания в антенатальном или постнатальном периодах. Таким образом, развитие ТЭЛА может быть предсказуемым при индивидуальной оценке вероятности перед беременностью и/или на ее ранних сроках [8; 22]. Также это актуально и при повторных беременностях, при которых наличие рецидивов венозных тромбозов достигает 15% [4; 7].

ВРТ – это распространенный метод достижения беременности для женщин, не имеющих в силу различных причин возможности зачать ребенка естественным способом, к которому в основном прибегают в возрасте от 30 до 39 лет [4; 11]. Стимуляция овуляции при выполнении цикла ВРТ с применением некоторых препаратов, в частности гонадотропинов, сопровождается склонностью системы гемостаза к гиперкоагуляции, что является предпосылкой для развития ТЭЛА, риск которой у данной группы пациенток в 10 раз выше по сравнению с общей популяцией женщин репродуктивного возраста. Распространенность ТЭЛА при осуществлении программы ВРТ составляет 0,1–0,5% случаев на цикл. Наиболее часто заболевание развивается через 27 суток после ин-

Табл. 1. Факторы риска венозных тромбозов и наиболее возможная локализация тромбоза

Фактор риска	Локализация тромбоза
Новообразование	Проксимальные отделы вен нижних конечностей (илеофemorальный отдел)
Оральные контрацептивы	Дистальные отделы вен нижних конечностей (вены голени)
ВРТ	Система верхней полой вены (подключичные, внутренние яремные, головного мозга)
Беременность	Проксимальные отделы вен нижних конечностей (илеофemorальный отдел), чаще слева
Послеродовой период	Яичниковые вены, чаще справа

Табл. 2. Факторы, усиливающие вероятность тромбозов легочной артерии у беременных женщин и их значимость

Фактор риска	Степень увеличения вероятности
Течение беременности осложненное преэклампсией	3–4 раза
Воспалительные*, а также острые инфекционные, заболевания при беременности	до 4 раз
Возраст беременной старше 35 лет	в 4–6 раз
Индекс массы тела беременной более 30 кг/м ²	в 4–13 раз
Множественные беременности, а также 3 и более родов в анамнезе	в 5 раз
Применение ВРТ для наступления данной беременности (с синдромом гиперстимуляции яичников),	в 7–10 раз (в 20–100 раз)
Наличие тромбофилических состояний и эпизодов венозных тромбозов в анамнезе	в 15 и более раз

Примечание: * – воспалительные заболевания, характеризующиеся склонностью к тромбообразованию: болезнь Бехчета, васкулиты, артериит Такаясу, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром, семейная средиземноморская лихорадка, облитерирующий тромбангиит, воспалительные заболевания кишечника.

дукции овуляции и в первом триместре беременности с максимумом в среднем через 40 дней после имплантации плодного яйца [8; 11; 23]. Еще выше вероятность ТЭЛА в программах ВРТ у курящих женщин, при возрасте старше 39 лет, наличии ожирения, тромбофилических состояний, а также развитии синдром гиперстимуляции яичников, вызванного препаратами, используемыми при данной программе [7; 11; 18]. Последний из перечисленных предикторов, наиболее часто регистрируется у женщин в возрасте старше 40 лет и/или при наличии таких сопутствующих заболеваний как артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение [11; 23]. Синдром гиперстимуляции яичников повышает риск возникновения венозных тромбозов в 20–40 раз по сравнению с общей популяцией. ТЭЛА при нем регистрируется у 4% женщин, в том числе и в течение нескольких недель после разрешения синдрома гиперстимуляции яичников [4; 7; 11].

В литературе есть указания на то, что риск ТЭЛА более высокий при неудачных циклах ВРТ чем в успешных, а низкий, в первом триместре, при переносе замороженных-размороженных эмбрионов, даже по сравнению с

женщинами, зачавшими ребенка естественным способом. Представленные данные могут обладать прогностическим значением, особенно учитывая тот факт, что данная процедура только в 19,2–27,4% заканчивается беременностью на один цикл ВРТ [7; 9; 11].

Беременность, осложненная преэклампсией, является причиной ежегодной гибели приблизительно 70 тыс. женщин в мире и составляет до 15% материнской смертности [24–27]. Большая часть из этих смертей приходится на венозные тромбоэмболические осложнения, так как наличие преэклампсии увеличивает и без того высокую гиперкоагуляцию у беременных женщин. При этом, чем тяжелее преэклампсия, тем выше вероятность развития ТЭЛА [16; 24].

Роды и послеродовой период – наиболее опасный в плане развития ТЭЛА временной интервал, связанный с беременностью, так как 50–60% всех эпизодов заболевания у данной категории женщин развивается именно в этот срок [1; 10]. ТЭЛА при естественных родах регистрируется у 0,006% рожениц, из которых в 80% случаев в течение 1 й недели, а у остальных в первые 6–12 недель после них [1; 8; 10]. Физиологические процессы в самих родах повышают риск развития ТЭЛА связанной с беременностью, в 30–60 раз, а вспомогательные манипуляции делают вероятность реализации венозных тромбоэмболических осложнений еще больше [12; 13; 21]. Так, плановое кесарево сечение еще в 2–8 раз, а наложение акушерских щипцов, ручное отделение плаценты или разрывы мягких тканей родового канала – в 6 раз увеличивает риск ТЭЛА, чем после естественного родоразрешения. Пропорционально возрастает и вероятность летального исхода [4; 8].

Оральные контрацептивы, а точнее их прием, являются не только самым популярным и наиболее эффективным обратимым методом предотвращения незапланированной беременности, но и вариантом лечения и профилактики ряда гинекологических состояний [23; 28]. Например, использование этих препаратов снижает риск развития рака яичников (на 50%) и эндометрия (на 67–72% после 8–12 лет использования), доброкачественных заболеваний молочных желез, миомы матки (на 17% за каждые 5 лет приема), эндометриоза, ретенционных образований яичников (до 90%), воспалительных заболеваний органов малого таза. Также эти препараты используются в комплексной медикаментозной терапии при синдроме привычной потери плода, некоторых формах ановуляторного бесплодия, нарушениях менструального цикла, тяжелых формах предменструального и овуляторного синдромов, синдроме поликистозных яичников, ряде негинекологических заболеваний (ревматоидном артрите, анемии и т. д.) [23; 28; 29].

Основным нежелательным эффектом применения оральных контрацептивов является развитие ТЭЛА [30–32]. У женщин использующих эти препараты распространенность тромбоэмболических осложнений колеблется от 3 до 9 случаев на 10 000 женщин, что в 2–9 раз

выше по сравнению с женщинами не употребляющими их [28; 29; 33]. Основными веществами, входящими в состав оральных контрацептивов, способными вызывать гиперкоагуляцию являются эстрогены и прогестины. При этом риск ТЭЛА зависит от дозы эстрогена (чем меньше доза гормона, тем ниже вероятность), и типа прогестина, некоторые из которых практически не влияют на систему гемостаза, а другие способны провоцировать развитие заболевания в 1,4–2,2 раза сильнее, чем эстрогены [23; 34; 35].

Современные низкодозовые комбинированные пероральные контрацептивы и длительное использование их общепринято считаются более безопасными для развития венозных тромбоэмболических осложнений [28; 35; 36]. Однако для ряда женщин, особенно имеющих и другие предрасполагающие факторы (тромбофилические состояния, курение, ожирение, возраст старше 35 лет), повышающих вероятность гиперкоагуляции до 20 раз, сохраняется достаточно высоким риск развития ТЭЛА [4; 23; 32]. Что определяет необходимость в каждом конкретном случае учитывать индивидуальные факторы риска развития тромботических событий перед назначением оральных контрацептивов, а их недооценка обуславливает незначительные абсолютные различия распространенности ТЭЛА на фоне приема этих препаратов разных поколений [37; 38].

Ожирение – это накопление жировой ткани, являющейся не только энергетическим депо, но и метаболически активным эндо- и паракринным органом, способным влиять на другие органы и системы, в том числе способствовать гиперкоагуляции и повышать вероятность ТЭЛА, особенно при наличии других предрасполагающих факторов [39; 40]. Так, ожирение в сочетании с гемофилией увеличивает риск развития венозных тромбоэмболических состояний в 7–9 раз, при использовании оральных контрацептивов – в 20–25 раз, а в период гестации предрасполагает к осложнениям самой беременности, в том числе преэклампсии, дополнительно повышая риск ТЭЛА [16; 24; 26].

В пере- и менопаузальном периодах ожирение может прогрессировать на фоне снижения эстрадиола и повышения фолликулостимулирующего гормона, который способствует перераспределению жира и провоспалительному статусу, увеличивая риск венозных тромбоэмболических осложнений, особенно в сочетании с сопутствующими предрасполагающими к данному состоянию заболеваниями [41; 42].

Врожденными и приобретенными тромбофилическими состояниями в мире страдает около 5% всех женщин. Данная патология обнаруживается в 50–100% случаев венозных тромбоэмболических осложнений [8; 18; 43]. Тромбофилии повышают вероятность ТЭЛА в 2–15 раз, способствуя более интенсивному ответу системы гемостаза, который может произойти даже на небольшую провокацию и привести к развитию клинически значимого тромбоза [8; 43].

Наиболее распространенными тромбофилическими состояниями, предрасполагающими к ТЭЛА, являются: мутации генов фактора V, обуславливающая две трети всех случаев наследственно детерминированных тромбозов; мутации генов протромбина; гомозиготное носительство термолабильного варианта гена метилентетрагидрофолатредуктазы; дефицит антитромбина III, протеинов C и S; резистентность к активированному протеину C; гипергомоцистеинемия; наличие антифосфолипидных антител; увеличение активности фактора VIII; увеличение концентрации ингибитора активатора плазминогена 1 [4; 44].

Вероятность ТЭЛА, ее тяжесть и частота рецидива зависят от вида тромбофилических состояний, ряд из которых вызывает венозные тромбоэмболические осложнения только при провокации другими факторами риска, а другие, такие, например, как врожденный дефицит антитромбина III и протеинов C и S сопряжены с очень высокой вероятностью развития заболевания у лиц молодого возраста без дополнительных предрасполагающих условий. Тяжелая ТЭЛА не редко регистрируется при мутациях генов фактора V и протромбина, а также при дефицитах антитромбина III и протеинов C и S [45–48].

Скрининг в целях выявления генетических и приобретенных тромбофилических состояний рекомендуется выполнять всем женщинам с акушерскими осложнениями (синдром потери плода, неудачными попытками в циклах ВРТ, наличии тяжелой преэклампсии и т.д.), а также с бесплодием, отягощенным личным и семейным тромботическим анамнезом [49].

Опухолевые процессы у женщин наиболее часто являются гормонально зависимыми. К ним в первую очередь относятся: миома матки, диагностируемая у 20–35% пациенток в возрасте от 18 до 44 лет, чаще в позднем репродуктивном периоде; рак матки или молочной железы, устанавливаемые у 7–19,3% женщин в постменопаузе [39; 50].

Наличие новообразований увеличивает риск венозных тромбоэмболических осложнений в 4–6,5 раз, и регистрируется у 4–20% больных ТЭЛА. При этом наличие у пациенток ожирения в любом возрасте в среднем на 40%, повышает вероятность развития как самого онкологического процесса, так тромбоэмболических осложнений на их фоне [4; 39].

ТЭЛА занимает одно из лидирующих мест среди причин смерти у пациентов с онкопатологией [1].

Обобщив факторы вероятности ТЭЛА у молодых женщин, можно сделать вывод, что большинство из них прямо или косвенно являются эстрогензависимыми: прием оральных контрацептивов и препаратов используемых для стимуляции овуляции в программах ВРТ – это прямое экзогенное увеличение женских половых гормонов; любая беременность протекает на фоне гиперэстрогении; опухолевые процессы, в том числе миома матки наиболее часто развиваются при повышении данных гормонов; жировая ткань является эстрогенпродуцирующим органом [11; 14;

35; 39; 50]. По данным некоторых авторов, большинство венозных тромбоэмболических осложнений у женщин молодого возраста регистрируется в овуляторную фазу менструального цикла, когда уровень эстрогенов максимально высок [1; 3; 4]. Все это свидетельствует о значимой роли в развитии ТЭЛА абсолютной или относительной гиперэстрогении и процессов связанных с ней, что в настоящее время остается предметом дискуссии.

Факторы вероятности ТЭЛА у женщин в период менопаузального перехода и менопаузы

Перименопауза включает временной интервал менопаузального перехода и 12 месяцев после последней самостоятельной менструации. В этот период происходит прогрессивное снижение уровня эстрогенов и прогестерона с развитием изменений менструального цикла и овуляторной дисфункции, а также созданием предпосылок для нарастания висцерального ожирения со снижением мышечной массы, артериальной гипертензии, развития атеросклероза и сахарного диабета 2 типа, поражения суставов, патологии печени и почек, онкологии (гормональнозависимых злокачественных новообразований, таких как рак эндометрия и молочной железы), болезни Альцгеймера и др. [51–54]. Все эти изменения являются провоспалительными и протромботическими состояниями, особенно на фоне тромбофилии, а значит, создают предпосылки для развития ТЭЛА [39; 44].

Применяемая для купирования перименопаузальных проявлений заместительная гормональная терапия устраняет дефицит эстрогенов, нивелируя многие из перечисленных состояний способствующих развитию тромбоэмболических осложнений, сама является предрасполагающим к ТЭЛА фактором риска [41; 55]. Пероральная гормональная заместительная терапия повышает риск развития ТЭЛА у женщин в 3,5 раза [1; 8]. При этом наличие у пациенток ожирения или наследственной тромбофилии делают эту вероятность еще больше [56; 57].

У женщин в менопаузе немалую роль в развитии венозных тромбоэмболических осложнений играет наличие сопутствующих заболеваний, таких как ревматические пороки сердца, сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, сахарный диабет, полицитемия, злокачественные новообразования, неспецифические воспалительные заболевания кишечника, нефротический синдром и др. [39; 57].

Заключение

Проанализировав доступные литературные современные данные можно утверждать, что ТЭЛА у женщин в разные возрастные периоды имеет свои более значимые предрасполагающие факторы. У пациенток в возрасте от 18 до 44 лет это состояния связанные с репродуктивной функцией, а именно предотвращение нежелательной беременности или наоборот ее реализация, в том числе и с применением вспомогательных репродуктивных технологий, а также с гормонально зависимыми новообразо-

ваниями. У женщин старше 45 лет ТЭЛА развивается на фоне появления сопутствующих заболеваний, в том числе ассоциированными с изменением гормонального фона и попытками его коррекции заместительной терапией. Таким образом, в любом возрастном периоде женщины в качестве риска развития тромбоэмболических осложнений важную роль играет гормональный статус, в первую очередь эстрогеновый фон. Также в литературных источниках отмечается значимость, особенно для молодых женщин, наличия тромбофилических состояний и ожирения, рассматриваемого многими исследователями как гормонально-активный орган, продуцирующий эстрогены.

Несмотря на большое количество созданных прогностических шкал, включающих изложенные факторы риска, актуальным остается усовершенствование их с целью повышения диагностических возможностей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020; 41(4): 543-603. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405.
- Панченко Е.П., Балахонova Т.В., Данилов Н.М. и др. Диагностика и лечение тромбозов легочной артерии: клинические рекомендации евразийской ассоциации кардиологов для практических врачей // Евразийский Кардиологический Журнал. – 2021. – №1. – С.44-77. [Panchenko EP, Balahonova TV, Danilov NM, et al. Diagnosis and Management of pulmonary embolism: Eurasian Association of Cardiology (EAC) Clinical Practice Guidelines (2021). *Eurasian heart journal*. 2021; 1: 44-77. (In Russ.)] doi:10.38109/2225-1685-2021-1-44-77.
- Макарова Н.В., Бусалаева Е.И., Туйзарова И.А. и др. Сложности диагностики тромбозов легочной артерии в клинической практике // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2022. – №3. – С.35-42. [Makarova NV, Busalava EI, Tuyzarova IA, et al. Pulmonary embolism: Challenges in clinical diagnosis. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2022; 3: 35-42. (In Russ.)] doi:10.34014/2227-1848-2022-3-35-42.
- Васильцева О.Я., Витт К.Н., Чернявский А.М. Особенности легочной тромбозии у женщин // Кардиология. – 2021. – Т.61. – №11. – С.89-97. [Vasil'tseva OYa, Vitt KN, Cherniavsky AM. Features of pulmonary thromboembolism in women. *Kardiologiya*. 2021; 61(11): 89-97. (In Russ.)] doi:10.18087/cardio.2021.11.n1147.
- Якушин С.С., Никулина Н.Н., Тереховская Ю.В. Клинические проявления и диагностика тромбозов легочной артерии в рутинной клинической практике (данные Регионального сосудистого центра Рязанской области) // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2022. – Т.30. – №1. – С.51-62. [Yakushin SS, Nikulina NN, Terekhovskaya YuV. Clinical Manifestations and Diagnosis of Pulmonary Embolism in Routine Clinical Practice: Data from the Ryzan Regional Vascular Center. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2021; 30(1): 51-62. (In Russ.)] doi: 10.17816/PAVLOVJ85405.
- Маркин С.М., Гришин С.В., Артемова А.С. Что нужно знать врачу общей практики о ведении пациентов с венозными тромбозами и осложнениями? // Клиницист. – 2023. – Т.17. – №2. – С.47-54. [Markin SM, Grishin SV, Artemova AS. What should a general practitioner know about the management of patients with venous thromboembolism? *The Clinician*. 2023; 17(2): 47-54. (In Russ.)] doi: 10.1765 / 1818- 8338-2023-17-2-K688.
- Бицадзе В.О., Зайнулина М.С., Хизроева Д.Х. и др. Что изменилось за год в профилактике венозных тромбозов и осложнений у беременных и родильниц? // Акушерство, Гинекология и репродукция. – 2023. – Т.17. – №4. – С.533-545. [Bitsadze VO, Zainulina MC, Khizroeva JKH, et al. What has changed over the year in the prevention of venous thromboembolic events in pregnant women and puerperas? *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2023; 17(4): 533-545. (In Russ.)] doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.439.
- Клинические рекомендации. Венозные осложнения во время беременности и послеродовом периоде // Акушерская тромбозия 2022-2023-2024 (14.02.2022). – М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2022. – 66 с. Режим доступа: http://disuria.ru/_id/11/1153_kr2022MZ.pdf. [Clinical guidelines – Venous complications during pregnancy and the postpartum period. *Obstetric thromboembolism 2022-2023-2024* (14.02.2022). M.: Health Ministry of Russian Federation, 2022. 66 p. Available at: http://disuria.ru/_id/11/1153_kr2022MZ.pdf. (In Russ.)]
- Olausson N, Discacciati A, Nyman AI, et al. Incidence of pulmonary and venous thromboembolism in pregnancies after in vitro fertilization with fresh respectively frozen-thawed embryo transfer: Nationwide cohort study. *J Thromb Haemost*. 2020; 18(8): 1965-73. doi: 10.1111/jth.14840.
- Hobohm L, Farmakis IT, Munzel T, et al. Pulmonary embolism and pregnancy-challenges in diagnostic and therapeutic decisions in high-risk patients. *Front Cardiovasc Med*. 2022; 9: 856594. doi: 10.3389/fcvm.2022.856594.
- Грандоне Э. Риск тромбозов и экстракорпоральное оплодотворение // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2022. – Т.16. – №1. – С.90-95. [Grandone E. Thrombosis risk and in vitro fertilization. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021; 16(1): 90-95. (In Russ.)] doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.286.
- Андреева А.В., Данилов А.В., Девятова Л.С. и др. Клинический случай успешного тромболитика при тромбозии легочной артерии на фоне беременности // Медицинский совет. – 2023. – Т.17. – №6. – С.16-21. [Andreeva AV, Danilov AV, Devyatova LS, et al. A clinical case of successful thrombolysis in pulmonary embolism during pregnancy. *Meditsinskiy Sovet*. 2023; 17(6): 16-21. (In Russ.)] doi: 10.21518/ms2022-045.
- Lutsey PL, Zakai NA. Epidemiology and prevention of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol*. 2023; 20(4): 248-262. doi: 10.1038/s41569-022-00787-6.
- Varrias D, Spanos M, Kokkinidis DG, et al. Venous Thromboembolism in Pregnancy: Challenges and Solutions. *Vasc Health Risk Manag*. 2023; 19: 469-484. doi: 10.2147/VHRM.S404537.
- Иртюга О.Б., Шмаков Р.Г., Вавилова Т.В. и др. Дискуссионные вопросы применения антикоагулянтов в профилактике венозных тромбозов и осложнений у беременных с сердечно-сосудистыми и системными заболеваниями. Резолюция Совета экспертов // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т.28. – №4. – С.5421. [Irtuyga OB, Shmakov RG, Vavilova TV, et al. Debating points of anticoagulation in the prevention of venous thromboembolism in pregnant women with cardiovascular and systemic diseases. Expert council resolution. *Russian Journal of Cardiology*. 2023; 28(4): 5421. (In Russ.)] doi: 10.15829/1560-4071-2023-5421.
- Григорьева К.Н., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х. и др. Преэклампсия и вопросы венозной тромбозии // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2022. – Т.16. – №3. – С.306-316. [Grigoreva KN, Bitsadze VO, Khizroeva JKH, et al. Preeclampsia and venous thromboembolism. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2022; 16(3): 306-316. (In Russ.)] doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.315.
- Рудаева Е.В., Васютинская Ю.В., Николаева Л.Б. и др. Тромбоз легочной артерии в практике акушера-гинеколога (клинический случай) // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2024. – Т.66. – №4. – С.119-124. [Rudaeva EV, Vasyutinskaya YuV, Nikolaeva LB, et al. Pulmonary embolism in the practice of an obstetrician-gynecologist (clinical case). *Mother and Child in Kuzbass*. 2024; 99(4): 119-124. (In Russ.)]
- Хизроева Д.Х., Бабаева Н.Н., Макасария Н.А. и др. Клиническое значение гемостазиологического скрининга на тромбофилию у беременных с тромбозами в анамнезе // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2022. – Т.16. – №5. – С.528-540. [Khizroeva JKH, Babaeva NN, Makatsariya NA, et al. Clinical significance of hemostasiological screening for thrombophilia in pregnant women with former thrombosis. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2022; 16(5): 528-540. (In Russ.)] doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.361.
- Bitsadze V, Khizroeva J, Elalamy I, Makatsariya A. Venous thrombosis risk factors in pregnant women. *JPerinat Med*. 2020; jpm-2020-0011. doi: 10.1515/jpm-2020-0011.

20. Brenner B, Grandone E, Makatsariya A, et al. Approach to the evaluation and treatment of venous thromboembolism in pregnancy. *Semin Reprod Med.* 2021; 39(5-06): 186-93. doi: 10.1055/s-0041-1736188.
21. Спиридонова Н.В., Гриценко Т.А., Хуртова Е.Ф. Прогностическая ценность показателей стандартной коагулограммы для оценки риска возникновения тромбозов у беременных при коронавирусной инфекции // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* – 2024. – Т.12. – №2. – С.50-58. [Spiridonova NV, Gritcenko TA, Khurtova EF. Prognostic value of standard coagulogram indicators for assessing the risk of thrombosis in pregnant women with coronavirus infection. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training.* 2024; 12(2): 50-58. (In Russ.)] doi: 10.33029/2303-9698-2024-12-2-50-58.
22. Шмаков Р.Г., Вавилова Т.В., Николаева М.Г. и др. Краткие алгоритмы диагностики, профилактики и лечения венозных тромбозов и тромбоэмболий во время беременности // *Акушерство и гинекология.* – 2022. – №12 (приложение). – С.4-12. [Shmakov RG, Vavilova TV, Nikolaeva MG, et al. Brief algorithms for the diagnosis, prevention and treatment of venous thromboembolic complications during pregnancy. *Obstetrics and Gynecology.* 2022; 12(S): 4-12. (In Russ.)]
23. Габелова К.А., Шабанова Н.А., Беженарь В.Ф. и др. Риски венозных тромбозов и тромбоэмболий при использовании комбинированных оральных контрацептивов // *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* – 2021. – Т.15. – №6. – С.777-787. [Gabelova KA, Shabanova NA, Bezhenar VF, et al. Risks of venous thromboembolic complications in related to combined oral contraceptives. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2021; 15(6): 777-787. (In Russ.)] doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.207.
24. Ахмадеев Н.Р., Радзинский В.Е., Фаткуллин И.Ф. Тяжелая преэклампсия и ее влияние на риск материнской смертности // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* – 2024. – Т.12. – №3. – С.6-12. [Akhmadeev NR, Radzinskiy VE, Fatkullin IF. Severe preeclampsia and its impact on maternal mortality risk. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training.* 2024; 12(3): 6-12. (In Russ.)] doi: 10.33029/2303-9698-2024-12-3-6-12.
25. Мурашко М.Л., Сухих Г.Т., Пугачев П.С. и др. Международный и российский опыт мониторингирования критических акушерских состояний // *Акушерство и гинекология.* – 2021. – №3. – С.5-11. [Murashko MA, Sukhikh GT, Pugachev PS, et al. International and Russian experience in monitoring maternal near-miss cases. *Obstetrics and Gynecology.* 2021; 3: 5-11. (In Russ.)] doi: 10.18565/aig.2021.3.5-11.
26. Пачаева А.Т., Нестерина М.Ю., Аджиев Р.И. Преэклампсия как причина развития критических акушерских состояний в период беременности, родов и после родоразрешения // *Научный медицинский вестник Югры.* – 2023. – Т.36. – №2. – С.112-114. [Pachaeva AT, Nesterina MU, Adzhiev RI. Preeclampsia as a cause of critical obstetric conditions during pregnancy, labor, and postpartum. *Scientific Medical Bulletin of Ugra.* 2023; 36(2): 112-114. (In Russ.)] doi: 10.25017/2306-1367-2023-36-2-112-114.
27. Ramlakhan KP, Johnson MR, Roos-Hesselink JW. Pregnancy and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2020; 17(11): 718-31. doi: 10.1038/s41569-020-0390-z.
28. Кудинова Е.Г. Гормональная контрацепция в аспекте влияния на систему гемостаза // *РМЖ. Мать и дитя.* – 2023. – №6(2). – С.130-137. [Kudinova EG. Hormonal contraception in terms of effect on the hemostasis system. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2023; 6(2): 130-137. (In Russ.)] doi: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-130-137.
29. Старцева О.Н., Зыбина Н.Н., Жарова Е.Я., Вавилова Т.В. Лабораторная оценка влияния гормональных препаратов на систему плазменного гемостаза у женщин репродуктивного возраста // *Альманах клинической медицины.* – 2023. – Т.51. – №6. – С.333-343. [Startseva ON, Zybina NN, Zharova EYa, Vavilova TV. Laboratory assessment of the effect of hormonal drugs on the plasma hemostasis system in women of reproductive age. *The Almanac of Clinical Medicine.* 2023; 51(6): 333-343. (In Russ.)] doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-036.
30. Meaidi A, Mascolo A, Sessa M, et al. Venous thromboembolism with use of hormonal contraception and non-steroidal anti-inflammatory drugs: nationwide cohort study. *BMJ.* 2023; 382: e074450. doi: 10.1136/bmj-2022-074450.
31. Gris J.C., Bourguignon C., Bouvier S. et al. Combined oral contraceptive-associated venous thromboembolism revealing an antiphospholipid syndrome: International retrospective study of outcomes. *Thromb Res.* 2022; 219:102-108. doi: 10.1016/j.thromres.2022.09.013.
32. Хамани Н.М., Саидова Р.А., Хамани И.В. и др. Ретроспективный анализ факторов риска тромботических осложнений при приеме комбинированных оральных контрацептивов // *Акушерство и гинекология.* – 2019. – №6. – С.108-114. [Khamani NM, Saidova RA, Khamani IV, et al. Retrospective analysis of risk factors for thrombotic events due to the use of combined oral contraceptives. *Obstetrics and Gynecology.* 2019; 6: 108-114. (In Russ.)] doi: 10.18565/aig.2019.6.108-114.
33. LaVasseur C, Neukam S, Kartika T, et al. Hormonal therapies and venous thrombosis: Considerations for prevention and management. *Res Pract Thromb Haemost.* 2022; 6(6): e12763. doi: 10.1002/rth2.12763.
34. Gemzell-Danielsson K, Cagnacci A, Chabbert-Buffet N, et al. A novel estetrol-containing combined oral contraceptive: European expert panel review. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2022; 27(5): 373-383. doi: 10.1080/13625187.2022.2093850.
35. Киракосян Е.В., Соснова Е.А. Влияние комбинированных оральных контрацептивов и гормональной терапии при реализации вспомогательных репродуктивных технологий на функцию системы гемостаза у небеременных и беременных женщин // *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева.* – 2020. – Т.7. – №1. – С.10-18. [Kirakosyan EV, Sosnova EA. The effect of combined oral contraceptives and hormone therapy during assisted reproductive technologies on the function of the hemostatic system in non-pregnant and pregnant women. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal.* 2020; 7(1): 10-18. (In Russ.)] doi: 10.18821/2313-87262020-7-1-10-18.
36. Новосартян М.Г. Риски развития нарушений мозгового кровообращения при использовании комбинированных гормональных контрацептивов // *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* – 2021. – Т.15. – №2. – С.143-155. [Novosartyan MG. Risks of cerebrovascular disorders associated with combined hormonal contraceptives. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2021; 15(2): 143-155. (In Russ.)] doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.202.
37. de Kruijff P, Naji S, Krijnen C, et al. A New pharmacodynamic test to evaluate effects of oral contraceptives on coagulation. *res pract thromb haemost.* 2021; 5(2). Available from: <https://abstracts.isth.org/abstract/a-new-pharmacodynamic-test-to-evaluate-effects-of-oral-contraceptives-on-coagulation/>.
38. Старцева О.Н., Вавилова Т.В., Зыбина Н.Н. Гормональная терапия у женщин, тромбозов и тромбоэмболий и лабораторная характеристика системы гемостаза для персонализированных решений // *Российский журнал персонализированной медицины.* – 2023. – Т.3. – №4. – С.52-58. [Startseva ON, Vavilova TV, Zybina N.N. Hormonal therapy in women, thromboembolic complications and laboratory characteristics of the hemostasis system for personalized solutions. *Russian Journal for Personalized Medicine.* 2023; 3(4): 52-58. (In Russ.)] doi: 10.18705/2782-3806-2023-3-4-52-58.
39. Пьяных О.П., Аметов А.С. Менопауза и метаболическое здоровье // *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* – 2024. – Т.13. – №4. – С.94-102. [Pyanykh OP, Ametov AS. Menopause and metabolic health. *Endocrinology: News, Opinions, Training.* 2024; 13(4): 94-102. (In Russ.)] doi: 10.33029/2304-9529-2024-13-4-94-102.
40. Nappi RE, Chedraui P, Lambrinoudaki I., Simoncini T. Menopause: a cardiometabolic transition. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022; 10(6): 442-56. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00076-6.
41. Marlatt KL, Pitynski-Miller DR, Gavin KM, et al. Body composition and cardiometabolic health across the menopause transition. *Obesity (Silver Spring).* 2022; 30: 14-27. doi: 10.1002/oby.23289.
42. Zhang C, Zhao M, Li Z, Song Y. Follicle-stimulating hormone positively associates with metabolic factors in perimenopausal women. *Int J Endocrinol.* 2020; 1-7. doi: 10.1155/2020/7024321.
43. Крючкова Н.М., Никулина С.Ю., Чернова А.А., Максимов В.Н. Ассоциация полиморфизмов генов FGA, ITGA2, PAI-1 с развитием тромбозов легочной артерии // *Российский кардиологический журнал.* – 2023. – Т.28. – №10. – С.5507. [Kryuchkova NM, Nikulina SYu, Chernova AA, Maksimov VN. Association of FGA, ITGA2, PAI-1 gene polymorphisms with pulmonary embolism. *Russian Journal of Cardiology.* 2023; 28(10): 5507. (In Russ.)] doi: 10.15829/1560-4071-2023-5507.
44. Забежинский М.М., Балашов Л.Д., Пюреев С.С., Косова А.Н. Патология системы гемостаза (лекция) // *Российские биомедицинские исследования.* – 2024. – Т.9. – №2. – С.96-108. [Zabezhinsky MM,

- Balashov LD, Purveev SS, Kosova AN. Pathophysiology of hemostasis (lecture). Russian Biomedical Research. 2024; 9(2): 96-108. (In Russ.)). doi: 10.56871/ RBR.2024.38.52.011.
45. Zöller B, Svensson PJ, Dahlbäck B, et al. Genetic risk factors for venous thromboembolism. *Expert Rev Hematol*. 2020; 13(9): 971-81. doi: 10.1080/17474086.202011804354.
 46. Jankowska KI, Sauna ZE, Atreya CD. Role of microRNAs in Hemophilia and Thrombosis in 12. Humans. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(10): 3598. doi: 10.3390/ijms21103598.
 47. Dayco J, Ataya T, Tidwell C, et al. Plasminogen Activator Inhibitor-1 4G/5G Polymorphism Presenting as Recurrent Ischemic Stroke: The Microthrombi Shower. *Cureus*. 2022; 14(4): e23828. doi: 10.7759/cureus.23828.
 48. Wang Z, Kong L, Luo G, et al. Clinical impact of the PAI-1 4G/5G polymorphism in Chinese patients with venous thromboembolism. *Thromb J*. 2022; 20(1): 68. doi: 10.1186/s12959-022-00430-x.
 49. Мелкумян А.Л., Берковский А.Л., Васильев С.А. и др. Тромботические заболевания и состояния – диагностика и контроль антикоагулянтной терапии // Медицинский совет. – 2020. – №21. – С.256-266. [Melkumyan AL, Berkovskiy AL, Vasiliev SA, et al. Thrombotic diseases and conditions – diagnosis and monitoring of anticoagulant therapy. *Medical Council*. 2020; 21: 256-66. (In Russ.)] doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-256-266.
 50. Zuo Q, Band S, Kesavadas M, Madak Erdogan Z. Obesity and postmenopausal hormone receptor-positive breast cancer: epidemiology and mechanisms. *Endocrinology*. 2021; 162(12): bqab195. doi: 10.1210/endo/bqab195.
 51. Opoku AA, Abushama M, Konje JC. Obesity and menopause. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2023; 88: 102348. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2023.102348.
 52. Banack HR, Bea JW, Chen Z, et al. Longitudinal patterns of abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue, total body composition, and anthropometric measures in postmenopausal women: Results from the Women's Health Initiative. *Int J Obes*. 2023; 47: 288-96. doi: 10.1038/s41366-023-01266-9.
 53. Ren M, Yu Q, Custodio MG, et al. Low-dose and ultra-low-dose estradiol and dydrogesterone in postmenopause: an analysis by body mass index. *Climacteric*. 2025; 28(1): 21-27. doi: 10.1080/13697137.2024.2418497.
 54. Cerdas Pérez S. Menopause and diabetes. *Climacteric*. 2023; 26(3): 216-21. doi: 10.1080/13697137.2023.2184252.
 55. Kapoor E, Kling JM, Lobo AS, Faubion SS. Menopausal hormone therapy in women with medical conditions. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2021; 35. doi: 10.1016/j.beem.2021.101578.
 56. Zhu J, Zhou Y, Jin B, Shu J. Role of estrogen in the regulation of central and peripheral energy homeostasis: from a menopausal perspective. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2023; 14: 1-22. doi: 10.1177/20420188231199359.
 57. Шляхто Е.В., Сухих Г.Т., Серов В.Н. и др. Российские критерии приемлемости назначения менопаузальной гормональной терапии пациенткам с сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями. Согласительный документ Российского кардиологического общества, Российского общества акушеров-гинекологов, Российской ассоциации эндокринологов, Евразийской ассоциации терапевтов, Ассоциации флебологов России // Кардиология. – 2023. – Т.63. – №10. – С.9-28. [Shlyakhto EV, Sukhikh GT, Serov VN, et al. Russian eligibility criteria for prescribing menopausal hormone therapy to patients with cardiovascular and metabolic diseases. Consensus document of RSC, RSO, RAE, EUAT, RAP. *Kardiologiya*. 2023; 63(10): 9-28. (In Russ.)]. doi: 10.18087/ cardio.2023.10.n2561.