

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2022 • том 16 • № 3

OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2022 Vol. 16 No 3

www.gynecology.su

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@ibis-1.ru.

<https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.315>

Преэклампсия и вопросы венозной тромбоэмболии

К.Н. Григорьева¹, В.О. Бицадзе¹, Д.Х. Хизроева¹, Е.В. Слуханчук^{1,2},
М.В. Третьякова¹, Н.А. Макацария¹, Ж.-К. Гри^{1,3}, Д.К. Ди Ренцо⁴,
В.И. Цибизова⁵, Д.В. Блинов^{6,7}, А.Д. Макацария¹

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет);
Россия, 119991 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4;

²ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»;
Россия, 119991 Москва, Абрикосовский пер., д. 2;

³Университет Монпелье; Франция, 34090 Монпелье, ул. Огюста Бруссоне, д. 163;

⁴Центр пренатальной и репродуктивной медицины Университета Перуджи; Италия, Умбрия, Перуджа, Piazza Italia;

⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2;

⁶Институт Превентивной и Социальной Медицины; Россия, 127006 Москва, ул. Садовая-Триумфальная, д. 4–10;

⁷Клинический Госпиталь Лапино, ГК «Мать и Дитя»;
Россия, 143081 Московская область, Одинцовский район, Лапино, 1-е Успенское шоссе, д. 111

Для контактов: Кристина Николаевна Григорьева, e-mail: grigkristik96@gmail.com

Резюме

Преэклампсия (ПЭ) – это мультисистемное заболевание, которое и по сей день осложняет до 15 % беременностей и является ведущей причиной фето-материнской смертности во всем мире. Несмотря на то что патофизиология ПЭ до конца не ясна, считается, что ключевую роль в развитии данного состояния играет эндотелиальная дисфункция и провоспалительный статус, которые обуславливают нарушение процессов имплантации, инвазии трофобласта и плацентации. Все это приводит к развитию общепринятой клинической триады симптомов: артериальной гипертензии, протеинурии и отекам. Для ПЭ также характерны нарушения свертывания крови, которые способствуют повышенному риску венозной тромбоэмболии у таких женщин. Надо помнить, что этот риск значительно увеличивается в послеродовом периоде. Механизмы, лежащие в основе развития высокого риска тромбозов, еще предстоит выяснить до конца, хотя повышенная экспрессия прокоагулянтных факторов, эндотелиальная дисфункция, ослабление эндогенной антикоагулянтной активности и повышенная активность тромбоцитов ведут к протромботическому уклону.

Ключевые слова: преэклампсия, ПЭ, беременность, венозная тромбоэмболия, эндотелиальная дисфункция

Для цитирования: Григорьева К.Н., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Слуханчук Е.В., Третьякова М.В., Макацария Н.А., Гри Ж.-К., Ди Ренцо Д.К., Цибизова В.И., Блинов Д.В., Макацария А.Д. Преэклампсия и вопросы венозной тромбоэмболии. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2022;16(3):306–316. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.315>.

Preeclampsia and venous thromboembolism

*Kristina N. Grigoreva¹, Viktoria O. Bitsadze¹, Jamilya Kh. Khizroeva¹, Ekaterina V. Slukhanchuk^{1,2},
Maria V. Tretyakova¹, Nataliya A. Makatsariya¹, Jean-Christophe Gris^{1,3}, Gian C. Di Renzo⁴, Valentina I. Tsibizova⁵,
Dmitry V. Blinov^{6,7}, Alexander D. Makatsariya¹*

¹Sechenov University; 2 bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya Str., Moscow 119991, Russia;

²Petrovsky National Research Centre of Surgery; 2 Abrikosovskiy Lane, Moscow 119991, Russia;

³University of Montpellier; 163 Rue Auguste Broussonnet, Montpellier 34090, France;

⁴Center for Prenatal and Reproductive Medicine, University of Perugia; Italy, Umbria, Perugia, Piazza Italia;

⁵Almazov National Medical Research Centre, Health Ministry of Russian Federation;
2 Akkuratova Str., Saint Petersburg 197341, Russia;

⁶Institute for Preventive and Social Medicine; 4–10 Sadovaya-Triumfalnaya Str., Moscow 127006, Russia;

⁷Lapino Clinic Hospital, MD Medical Group;

1st Uspenskoe Highway, 111, Moscow Region, Odintsovo District, Lapino 143081, Russia

Corresponding author: Kristina N. Grigoreva, e-mail: grigkristik96@gmail.com

Abstract

Preeclampsia (PE) is a multisystemic disease that has been recorded as a complication in up to 15 % of pregnancies being lead cause of maternal mortality worldwide. Despite that PE pathophysiology has not been fully elucidated, it is currently believed that the endothelial dysfunction and pro-inflammatory status play a key role in its development, which account for impaired implantation processes as well as trophoblast invasion during placentation. Altogether, it results in developing generally accepted clinical symptoms “triad”: arterial hypertension, proteinuria, and edema. PE is also characterized by clotting disorders that cause an increased risk of maternal venous thromboembolism. It should be remembered that the related risk may be markedly elevated in the postpartum period. The mechanisms underlying the development of thrombosis high risk remain to be fully investigated, albeit upregulated expression of procoagulant factors, endothelial dysfunction, compromised endogenous anticoagulant activity, and increased platelet activity result in prothrombotic predisposition.

Keywords: preeclampsia, PE, pregnancy, venous thromboembolism, endothelial dysfunction

For citation: Grigoreva K.N., Bitsadze V.O., Khizroeva J.Kh., Slukhanchuk E.V., Tretyakova M.V., Makatsariya N.A., Gris J.-C., Di Renzo G.C., Tsibizova V.I., Blinov D.V., Makatsariya A.D. Preeclampsia and venous thromboembolism. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2022;16(3):306–316. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.315>.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Преэклампсия (ПЭ) – это тяжелое заболевание, которое осложняет огромное количество беременностей и является ведущей причиной фето-материнской смертности.
- ▶ Ключевую роль в развитии ПЭ играют эндотелиальная дисфункция и провоспалительный статус, которые обуславливают нарушение процессов имплантации, инвазии трофобласта и плацентации.

Что нового дает статья?

- ▶ Показано, что повышенная продукция антиангиогенных факторов, эндотелиальная дисфункция и повышенная активация тромбоцитов приводят к гемостатической дисфункции и вдвое повышают риск развития венозной тромбоземболии (ВТЭ). Именно поэтому всех беременных с ВТЭ в анамнезе необходимо тестировать на антифосфолипидный синдром и наследственные тромбофилии.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Учитывая риск фето-материнской смертности, связанной с ПЭ, требуются новые терапевтические и диагностические стратегии для предотвращения и эффективного лечения данного состояния.

Highlights

What is already known about this subject?

- ▶ Preeclampsia (PE) is a serious disease that complicates a great number of pregnancies being a lead cause of fetomaternal mortality.
- ▶ Endothelial dysfunction and pro-inflammatory status play a key role in the PE development, which account for impaired implantation processes, trophoblast invasion and placentation.

What are the new findings?

- ▶ It was found that elevated production of antiangiogenic factors, endothelial dysfunction and increased platelet activation lead to hemostatic dysfunction and double the risk of venous thromboembolism (VTE). Therefore, all pregnant women with a history of VTE should be tested for antiphospholipid syndrome and hereditary thrombophilia.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ Taking into account the risk of PE-associated fetomaternal mortality, novel therapeutic and diagnostic strategies are required to prevent and effectively treat this condition.

Введение / Introduction

Преэклампсия (ПЭ) – это состояние, которое развивается у большого количества беременных и приводит к тяжелым последствиям. Осложнения ПЭ раз-

нообразны, они включают задержку внутриутробного развития плода, гибель плода (1–2 % случаев), преждевременные роды, нарушение функции печени и почек, тромбоз, коагулопатию, эклампсию и т. д. [1]. Во всем мире ежегодно от осложнений ПЭ умирают

приблизительно 70 тыс. женщин, при этом венозная тромбоэмболия (ВТЭ) является ведущим фактором риска материнской смертности [2].

В норме беременность характеризуется развитием гиперкоагулянтного состояния, однако у пациенток с ПЭ происходят существенные изменения в про- и антикоагулянтных путях, что приводит к «ненормальному» прокоагулянтному состоянию. Эти нарушения свёртываемости крови приводят к повышенному риску развития ВТЭ, особенно в послеродовом периоде [3]. При этом терапевтические стратегии лечения и предотвращения ПЭ на сегодняшний момент остаются недостаточно определенными, а родоразрешение является единственным эффективным методом лечения. Устранение этих пробелов может привести к снижению заболеваемости и смертности как матерей, так и пострадавших от ПЭ детей.

В данном обзоре рассматриваются возможные патогенетические механизмы таких состояний, как ПЭ и ВТЭ, возникшая на фоне ПЭ, и известные на сегодняшний момент методы профилактики и лечения этих состояний.

Патогенетические аспекты развития преэклампсии / Pathogenetic aspects of preeclampsia development

Преэклампсия является мультисистемным воспалительным заболеванием, на которое приходится до 15 % материнской смертности во всем мире [2, 4]. На развитие ПЭ влияют как материнские, так и плацентарные факторы. Именно плацента играет важную роль в патофизиологии возникновения ПЭ, особенно ранней ПЭ. Это подтверждается экспериментальными данными, которые показывают, что плацентарная ткань необходима для развития заболевания, а вот плод нет [5]. Исследование плаценты человека на различных стадиях гестации у женщин с нормальной беременностью, а также у женщин с ПЭ привело к пониманию нормальной морфологии плаценты и патологических изменений в маточно-плацентарном кровообращении, которые, вероятно, имеют отношение к ПЭ. Ясно, что дефекты ремоделирования спиральных артерий и инвазии трофобласта – два взаимосвязанных, но отдельных процесса, характерны для гипертензивных нарушений беременности и задержки роста плода [6]. Аномалии развития сосудов плаценты на ранних сроках беременности могут привести к относительной плацентарной гипоперфузии/гипоксии/ишемии, что затем способствует выбросу в кровоток матери антиангиогенных факторов, которые приводят к развитию провоспалительного состояния и эндотелиальной дисфункции [7, 8].

Во многих исследованиях была показана роль эндотелиальной дисфункции, возникающей при ПЭ [9]. Нарушение функции эндотелия приводит к формиро-

ванию вазоспазма, увеличению проницаемости стенок сосудов, активации свертывающей системы крови. Именно эти процессы и лежат в основе развития клинических симптомов [10–12]. Например, гипертензия возникает в результате нарушения эндотелиального контроля сосудистого тонуса, протеинурия и отеки – в результате повышенной проницаемости сосудов, а коагулопатия – в результате аномальной эндотелиальной экспрессии прокоагулянтов. Головная боль, судороги, боль в эпигастрии и задержка роста плода являются последствиями эндотелиальной дисфункции в сосудистой сети органов-мишеней, таких как мозг, печень, почки и плацента.

В норме интактный эндотелий имеет отрицательно заряженную поверхность с различными антикоагулянтными свойствами, которые ингибируют образование внутрисосудистых тромбов и активацию тромбоцитов. Отрицательно заряженный слой гликозаминогликанов, образующий гликокаликс, выстилающий эндотелиальную поверхность просвета сосудов, ингибирует образование тромбина за счет взаимодействия с циркулирующими эндогенными антикоагулянтами (такими, как антитромбин), а также ингибирует адгезию лейкоцитов и тромбоцитов. Оксид азота и простаглицлины также служат для ограничения активации коагуляции путем ингибирования активации тромбоцитов и противодействия вазоконстрикции. Более того, физиологическая эндотелиальная экспрессия белков-антикоагулянтов, таких как тромбомодулин, эндотелиальный рецептор протеина С и таких веществ, как активатор тканевого плазминогена, являются ключевыми для активации протеина С и фибринолитической системы [13, 14].

Деградация эндотелиального гликокаликса была описана при раннем начале ПЭ и, по-видимому, связана со снижением перфузии микрососудов. Снижение эндотелиальной экспрессии тромбомодулина (как следствие отщепления от клеточной поверхности лейкоцитарными протеазами и металлопротеазами) является хорошо известным маркером эндотелиальной дисфункции в ответ на острое воспаление [15, 16]. Важно отметить, что при ПЭ происходит снижение физиологической плацентарной экспрессии тромбомодулина, что коррелирует с уровнями антиангиогенных факторов. Различные проангиогенные (VEGF, PlGF) и антиангиогенные (sFlt-1) факторы вырабатываются развивающейся плацентой, и баланс между этими факторами важен для нормального развития плаценты. При ПЭ развивается дисбаланс, который характеризуется избыточным уровнем антиангиогенных факторов [17], включая растворимую fms-подобную тирозинкиназу 1 (англ. soluble fms-like tyrosinekinase 1, sFlt-1) и растворимый эндоглин (англ. soluble endoglin, sEng), в сочетании со снижением физиологических уровней проангиогенных белков, таких как фактор роста эндотелия сосудов (англ.

vascular endothelial growth factor, VEGF) и плацентарный фактор роста (англ. placental growth factor, PlGF). Эти маркеры используются клинически во время скрининга в I триместре в качестве диагностических/прогностических биомаркеров [18, 19]. Международная федерация гинекологии и акушерства (англ. The International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) рекомендует использовать эти биомаркеры в стратегии «скрининг и профилактика» развития ПЭ в I триместре.

Растворимая fms-подобная тирозинкиназа 1 представляет собой природный циркулирующий антагонист VEGF, который является эндотелиально-специфическим митогеном, играющим ключевую роль в стимулировании ангиогенеза [20]. Его активность опосредована, главным образом, взаимодействием с высокоаффинными рецепторными тирозинкиназами. Растворимая fms-подобная тирозинкиназа 1 противодействует проангиогенной активности циркулирующих VEGF, связывает их и предотвращает их взаимодействие с их эндогенными рецепторами. Повышенная плацентарная экспрессия и секреция sFlt-1, по-видимому, играют центральную роль в патогенезе ПЭ [20–23]. Этиология эндотелиальной дисфункции при ПЭ является многофакторной, тем не менее факторы плацентарного происхождения, по-видимому, являются ключевыми для индукции повреждения эндотелиальных клеток, включая sFlt-1. Так, в исследовании, где беременным крысам вводили sFlt-1, отмечались альбуминурия, гипертензия и клубочковые патологические изменения [24].

Вызванная ПЭ эндотелиальная дисфункция, в свою очередь, приводит к повышенному высвобождению эндотелиальных внеклеточных везикул (характерный признак повреждения эндотелиальных клеток), и эти везикулы, как было показано, также опосредуют провоспалительные и протромботические эффекты. Популяция внеклеточных везикул активирует патологические сигнальные пути на тромбоцитах, нейтрофилах и других лейкоцитах [25]. В частности, они способны при ПЭ индуцировать нетоз (форма регулируемой гибели нейтрофильных клеток, характеризующаяся высвобождением внеклеточных ловушек нейтрофилов в ответ на воспалительные сигналы), который, по-видимому, представляет собой важный механизм, способствующий активации коагуляционного и воспалительного путей [26]. Внеклеточные ловушки нейтрофилов (англ. neutrophil extracellular traps, NETs) представляют собой сети из ДНК, гистонов и белков, продуцируемых активированными нейтрофилами. Уже доказана их ключевая роль в инициации иммунного ответа нейтрофилов, в патогенезе таких аутоиммунных состояний, как системная красная волчанка, ревматоидный артрит, псориаз, а также в патогенезе других неинфекционных процессов, таких как нарушения свертывания, тромбозы, диабет,

атеросклероз, васкулиты и онкологические заболевания. NETs способствуют активации свертывания путем активации тромбоцитов и прямой активации циркулирующих факторов свертывания крови [27, 28].

Дефекты инвазии трофобласта могут быть также связаны с нарушением иммунологической толерантности к «полуаллотрансплантатному» плоду. Иммунные механизмы на границе матери и плаценты могут быть многофакторными, включая дефицит естественных клеток-киллеров в начале плацентации и аномальное распознавание отцовских HLA-C (англ. human leukocyte antigens; человеческие лейкоцитарные антигены гистосовместимости) материнскими киллерными Ig-подобными рецепторами. Кроме того, ПЭ является провоспалительным состоянием, при котором происходит нарушение регуляции баланса интерлейкина-10 (англ. interleukin-10, IL-10) и провоспалительных цитокинов, включая IL-12 и IL-18 [29–31].

Также имеется корреляция между ожирением и ПЭ. Проспективное исследование продемонстрировало линейную зависимость между увеличением индекса массы тела и повышением риска развития ПЭ [32]. В этой когорте шансы развития ПЭ выросли с 1,65 у женщин с индексом массы тела от 25 до 30 кг/м² до 6,04 у женщин с индексом массы тела ≥ 40 кг/м². Вполне вероятно, что ожирение повышает предрасположенность к ПЭ, индуцируя хроническое воспаление и эндотелиальную дисфункцию, которые могут в синергии с плацентарными ангиогенными факторами индуцировать микроангиопатические признаки ПЭ [33]. В совокупности все эти процессы приводят к системной сосудистой дисфункции и нарушениям со стороны организма матери (рис. 1).

Аномальное ремоделирование спиральных артерий / Abnormal spiral artery remodeling

При нормальной беременности клетки цитотрофобласта мигрируют через децидуальную оболочку и часть миометрия, проникая как в эндотелий, так и в мышечную оболочку спиральных артерий матери, конечных ветвей маточной артерии, которые снабжают кровью развивающуюся плаценту. В результате эти сосуды претерпевают трансформацию из мелких мышечных артериол в «большие сосуды» с низким сопротивлением, что значительно облегчает приток крови к плаценте по сравнению с другими областями матки. Для сравнения, при ПЭ клетки цитотрофобласта инфильтрируют децидуальную часть спиральных артерий, но не проникают в сегмент миометрия, вследствие этого спиральные артерии не могут превратиться в крупные извилистые сосудистые каналы. Некоторые ученые полагают, что именно дефектная дифференцировка трофобласта является одним из возможных механизмов, ответственных за

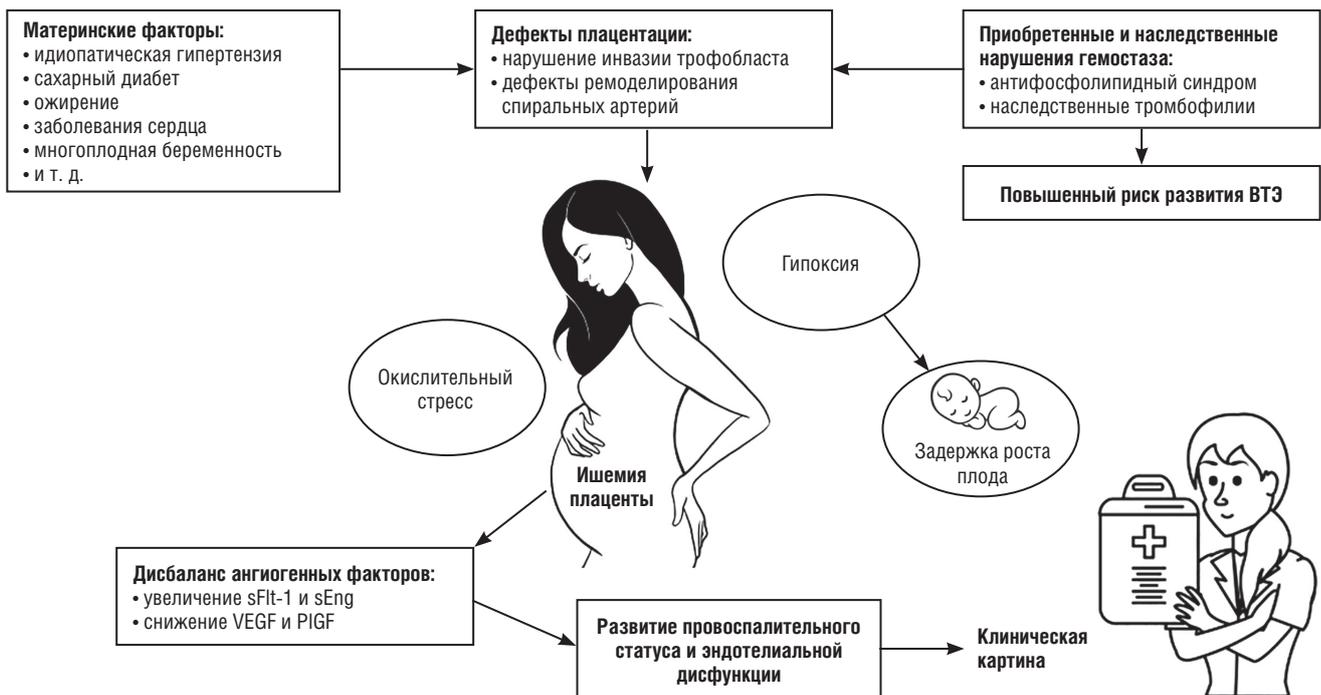


Рисунок 1. Патогенетические аспекты преэклампсии (рисунок авторов по данным из статьи [34]).

Примечание: ВТЭ – венозная тромбоэмболия; sFlt-1 – растворимая fms-подобная тирозинкиназа 1; sEng – растворимый эндоглин; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; PlGF – плацентарный фактор роста.

Figure 1. Pathogenetic aspects of preeclampsia (drawn by authors based on data from [34]).

Note: ВТЭ – venous thromboembolism; sFlt-1 – soluble fms-like tyrosine kinase 1; sEng – soluble endoglin; VEGF – vascular endothelial growth factor; PlGF – placental growth factor.

неправильную инвазию цитотрофобласта в спиральные артерии [35].

Венозная тромбоэмболия у беременных / Venous thromboembolism in pregnancy

В норме беременность характеризуется развитием гиперкоагуляционного состояния, повышением активности прокоагулянтного фактора и подавлением эндогенных антикоагулянтных и фибринолитических путей. Считается, что состояние гиперкоагуляции развивается для ограничения риска больших кровотечений, связанных с родами [36]. Гиперкоагуляция, связанная с беременностью, может снизить риск больших перинатальных кровотечений, однако сдвиг в сторону прокоагулянтного фенотипа также увеличивает шансы на ВТЭ.

Риск ВТЭ во время беременности увеличивается примерно в 6 раз по сравнению с небеременными того же возраста [37]. Венозная тромбоэмболия осложняет примерно 1–2 из 1000 беременностей. Так, в США ВТЭ является шестой по значимости причиной материнской смертности и первой в Великобритании и Ирландии [38, 39]. Риск выше у женщин с предшествующими эпизодами ВТЭ, известной наследственной или приобретенной тромбофилией, а также у женщин с семейным анамнезом ВТЭ. Величина риска зависит от того,

была ли предшествовавшая беременности ВТЭ неспровоцированной (3,6 %), спровоцированной (1,1 %) или связанной с приемом экзогенных гормонов (6,4 %) [40]. Женщины с наследственной тромбофилией имеют в 15 раз более высокий риск развития ВТЭ по сравнению с другими беременными (95 % доверительный интервал (95 % ДИ) = 10,8–22,0), а абсолютный риск тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) составляет 146 на 10 тыс. и 43 на 10 тыс. соответственно [41]. Приблизительно 80 % связанных с беременностью эпизодов ВТЭ проявляются симптомами ТГВ, тогда как остальные 20 % представляют собой ТЭЛА или комбинацию ТГВ и ТЭЛА. Учитывая потенциальное влияние тромбофилии на продолжительность лечения, дороговой уход и связанные с этим осложнения, рекомендации Американского колледжа акушеров и гинекологов (англ. American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG), Общества акушеров и гинекологов Канады (англ. Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada, SOGC) и Королевского колледжа акушеров и гинекологов (англ. Royal College of Obstetricians and Gynecologists, RCOG) поддерживают вопрос о тестировании всех беременных с ВТЭ в анамнезе на антифосфолипидный синдром и наследственные тромбофилии, включая фактор V Лейден (англ. Factor V Leiden, FVL) и ген протромбина G20210A (PT G20210A), а также на недостаточность антитромбина III, протеина С и протеина S [42, 43].

Надо помнить, что риск ВТЭ увеличивается с возрастом, при наличии ожирения и/или сопутствующих заболеваний (например, гипертензивных нарушений, системной красной волчанки) и при родоразрешении путем операции кесарева сечения [44, 45]. Вспомогательные репродуктивные технологии, включающие стимуляцию яичников, также увеличивают риск ВТЭ в 2–3 раза по сравнению с общей популяцией беременных. Это связано с супрафизиологическими уровнями эстрадиола, которые приводят к гемоконцентрации и активации свертывающей и фибринолитической систем [46].

Риск развития венозной тромбоэмболии у беременных с преэклампсией / Risk of venous thromboembolism in pregnant women with preeclampsia

Преэклампсия осложняет большое количество беременностей и является ведущей причиной материнской и младенческой смертности. Повышенный исходный риск ВТЭ, связанный с беременностью, увеличивается за счет дополнительных факторов, таких как, например, ПЭ [47–49]. Важно отметить, что у женщин с диагнозом ПЭ риск развития ВТЭ варьируется в зависимости от «стадии» беременности (фаза наивысшего риска – послеродовой период; около 50 % случаев ВТЭ, связанных с беременностью, происходят в течение первых 6 нед после родов) и тяжести ПЭ (вероятнее всего, это происходит из-за изменений в про- и антикоагулянтных путях) [50, 51]. Это наблюдение было наиболее четко проиллюстрировано несколькими крупными исследованиями, которые показали, что риск ВТЭ, связанный с ПЭ, сохраняется в течение всего послеродового периода и возникает в 3–4 раза чаще [28, 52]. Это подчеркивает важность оценки риска развития ВТЭ для того, чтобы максимально постараться нивелировать эти факторы на ранних сроках беременности, в послеродовом периоде и в случае изменения факторов риска [44].

В дополнение к повышенному риску ВТЭ, ПЭ также связана с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний в будущем, с которыми она имеет несколько общих этиологических/предрасполагающих факторов, таких как ожирение, хроническая гипертензия, хроническая болезнь почек и т. д. [53, 54]. Как указывалось ранее, ПЭ представляет собой заболевание, которое возникает в результате дефектной артериальной инвазии плацентарными тканями. Повышенный риск как артериального, так и венозного тромбоза при ПЭ, вероятно, возникает как следствие взаимодействия между материнскими факторами риска (такими, как ранее существовавшие сердечно-сосудистые заболевания и ожирение), факторами риска, специфичными для беременности (такими, как физи-

ологическая гиперкоагуляция), и системной эндотелиальной дисфункцией и воспалительной реакцией, характерной для ПЭ [55].

Прогнозы для женщин, перенесших преэклампсию / Predictions for post-preeclampsia women

Проведенное в 2015 г. исследование данных более чем 75 тыс. женщин с ПЭ в предыдущую беременность показало, что у 16 % во время следующей беременности также развилась ПЭ, а у 20 % – артериальная гипертензия [56]. Однако риск рецидива ПЭ в последующие беременности зависит от тяжести и времени возникновения начального эпизода [57]. Так, шансы развития ПЭ при второй гестации значительно ниже (от 5 до 7 %) у женщин, у которых в первую беременность ПЭ протекала без тяжелых клинических признаков и серьезных осложнений, и менее 1 % у женщин с нормотензивной первой беременностью [58, 59]. А вот женщины с ранним началом тяжелой ПЭ в предыдущую беременность подвергаются наибольшему риску рецидива – от 25 до 65 % [60, 61].

У пациенток с ПЭ, помимо высокого риска развития ВТЭ и новых случаев ПЭ в последующие беременности, также повышен риск сердечно-сосудистых заболеваний в будущем [54, 62]. В 2019 г. было проведено крупное популяционное когортное исследование в Великобритании, которое продемонстрировало почти двукратное увеличение риска сердечно-сосудистых событий (включая инсульт, инфаркт миокарда и заболевание периферических артерий) после диагностированной ПЭ или другого гипертензивного расстройства во время беременности [63]. Также ученые предполагают, что ПЭ увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний не только у рожениц, но и у их детей: так, более высокие показатели хронической гипертензии, дислипидемии и ожирения регистрируются среди взрослого населения, подвергшегося внутриутробному воздействию этого заболевания. Это наблюдение показывает некоторую генетическую предрасположенность в этиологии ПЭ [64]. Патогенез ПЭ характеризуется длительно текущим хроническим внутрисосудистым свертыванием крови, что и приводит к неблагоприятным последствиям, в том числе к укорочению жизни женщин.

Профилактика возникновения венозного тромбоза при преэклампсии / Prevention of venous thromboembolism in preeclampsia

Основные принципы, имеющиеся на данный момент, предлагают рассмотреть возможность тромбопрофилактики, особенно в послеродовом периоде, обязательно учитывая дополнительные риски, такие

как раннее начало ПЭ и задержка внутриутробного развития, когда общий риск развития ВТЭ более 1–3 % [65]. В настоящее время фармакологическая тромбопрофилактика, когда она необходима, проводится введением низкомолекулярного гепарина (НМГ) или нефракционированного гепарина (НФГ) [66]. НФГ и НМГ имеют наиболее благоприятный профиль безопасности по сравнению с варфарином, который проникает через плаценту и связан с повышенной частотой выкидышей, врожденными аномалиями, внутриутробными кровотечениями и долгосрочными неврологическими последствиями [67], или с пероральными антикоагулянтами прямого действия, которые также проникают через плаценту, но их клиническое влияние на исходы для плода точно не установлено [68, 69].

На сегодняшний день нет исследований с участием беременных, непосредственно сравнивающих профилактическое применение НМГ и НФГ; у небеременных НМГ по безопасности и эффективности не уступает НФГ [70]. НМГ имеет более предсказуемый ответ и более низкую частоту развития остеопороза и гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ), хотя НФГ может быть предпочтительнее у пациентов с почечной дисфункцией (скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин), или у тех пациенток, которым может потребоваться быстрая отмена препарата (например, перед операцией) [71]. Отбор пациенток, которым необходима антикоагулянтная терапия, определяется на основе оценки риска ВТЭ, которую следует проводить до и после родов. Однако данные, подтверждающие оптимальный порог риска, при котором следует начинать тромбопрофилактику, а также оптимальную продолжительность антикоагулянтной терапии, отсутствуют, несмотря на частое возникновение ВТЭ в послеродовом периоде. В широком смысле польза от фармакологической профилактики ВТЭ должна перевешивать риск кровотечения и других осложнений [72]. Оценка риска развития ВТЭ для каждой женщины имеет решающее значение, особенно при ПЭ, поскольку существует также доказанный связанный с ней конкурирующий геморрагический риск. Общенациональное когортное исследование в Нидерландах показало, что у 7,4 % женщин с ПЭ развилось послеродовое кровотечение по сравнению с 4,2 % женщин без ПЭ [73]. Несмотря на установленный риск ВТЭ во время беременности, тромбопрофилактика полезна не для всех женщин. Профилактика тромбоэмболии сопряжена с приблизительно двухпроцентным риском возникновения кровотечения у матери, а также с гепарин-ассоциированным остеопорозом и ГИТ [39, 74]. Важно помнить, что большинство кровотечений во время родов являются вторичными и чаще возникают при рождении/отделении плаценты. В данном случае кровотечение контролируется сокращениями миометрия (при этом происходит закупоривание маточных кро-

веносных сосудов), а не факторами свертывания крови, на которые направлена антикоагулянтная терапия. В качестве альтернативы, кровотечения при разрывах мягких тканей и травм во время родов чувствительны к антикоагулянтной терапии [75].

На сегодняшний день рекомендации основаны на мнении экспертов, а не на доказательной базе высокого качества [76, 77]. Это чрезвычайно сложная задача для врачей, особенно с учетом конкурирующих рисков и проблем фармакологической тромбопрофилактики. Однако опубликованные к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что женщины с выраженной тромбофилией или с ВТЭ в анамнезе, несомненно, нуждаются в проведении тромбопрофилактики. Также антикоагулянтная терапия эффективна у женщин в дородовом периоде с неспровоцированной или гормонально-ассоциированной ВТЭ, а также в послеродовом периоде у женщин с любой предшествующей ВТЭ, независимо от этиологии [77]. Наиболее значительное снижение риска ВТЭ при проведении антикоагулянтной профилактики происходит у пациентов с семейным анамнезом ВТЭ и с гомозиготной мутацией FVL или гомозиготной мутацией гена PT G20210A. У этих женщин риск развития ВТЭ в дородовом и послеродовом периодах был меньше на 47 человек из 1000. У пациентов с дефицитом антитромбина III, протеина C или протеина S профилактика привела к уменьшению числа пациентов с ВТЭ на 13 на 1000 человек. У лиц без «положительного» семейного анамнеза ВТЭ или с гетерозиготными вариантами наблюдалось снижение на 13 человек на 1000 и на 10 человек на 1000 соответственно [65]. У пациенток с антифосфолипидным синдромом и привычным невынашиванием беременности в анамнезе комбинированный профилактический прием низких доз ацетилсалициловой кислоты и гепарина может снизить риск невынашивания беременности до 50 %, и его следует рассматривать для использования в послеродовом периоде на протяжении 6 нед [78].

Заключение / Conclusion

Преэклампсия – это тяжелое заболевание, которое осложняет большое количество беременностей и является одной из основных причин материнской заболеваемости и смертности. На сегодняшний день механизмы, лежащие в основе данного состояния, до конца не изучены; однако повышенная продукция ангиогенных факторов, эндотелиальная дисфункция и повышенная активация тромбоцитов являются хорошо описанными признаками гемостатической дисфункции. Важно помнить, что при беременности повышаются риски развития ВТЭ, а при развитии ПЭ данные риски увеличиваются еще в 3–4 раза. Именно поэтому так важно оценивать риски развития ВТЭ и вовремя их профилактировать.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 24.01.2022. В доработанном виде: 11.06.2022.	Received: 24.01.2022. Revision received: 11.06.2022.
Принята к печати: 16.06.2022. Опубликовано: 30.06.2022.	Accepted: 16.06.2022. Published: 30.06.2022.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы внесли равный вклад в написание и подготовку рукописи.	All authors contributed equally to the article.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interest.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансирования.	The authors declare no funding.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература:

- English F.A., Kenny L.C., McCarthy F.P. Risk factors and effective management of preeclampsia. *Integr Blood Press Control*. 2015;8:7–12. <https://doi.org/10.2147/IBPC.S50641>.
- Egan K., Kevane B., NiAinle F. Elevated venous thromboembolism risk in preeclampsia: molecular mechanisms and clinical impact. *Biochem Soc Trans*. 2015;43(4):696–701. <https://doi.org/10.1042/BST20140310>.
- Gris J.-C., Bouvier S., Cochery-Nouvellon É. et al. The role of haemostasis in placenta-mediated complications. *Thromb Res*. 2019;181 Suppl 1:S10–S14. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(19\)30359-7](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(19)30359-7).
- Ramlakhan K.P., Johnson M.R., Roos-Hesselink J.W. Pregnancy and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(11):718–31. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0390-z>.
- Matsuo K., Kooshesh S., Dinc M. et al. Late postpartum eclampsia: report of two cases managed by uterine curettage and review of the literature. *Am J Perinatol*. 2007;24(4):257–66. <https://doi.org/10.1055/s-2007-976548>.
- Pijnenborg R., Vercruyse L., Hanssens M. The uterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies. *Placenta*. 2006;27(9–10):939–58. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2005.12.006>.
- Rana S., Lemoine E., Granger J.P., Karumanchi S.A. Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives. *Circ Res*. 2019;124(7):1094–112. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313276>.
- Guerby P., Tasta O., Swiader A. et al. Role of oxidative stress in the dysfunction of the placental endothelial nitric oxide synthase in preeclampsia. *Redox Biol*. 2021;40:101861. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.101861>.
- Sánchez-Aranguren L.C., Prada C.E., Riaño-Medina C.E., Lopez M. Endothelial dysfunction and preeclampsia: role of oxidative stress. *Front Physiol*. 2014;5:372. <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00372>.
- Системные синдромы в акушерско-гинекологической клинике: руководство для врачей. Под ред. А.Д. Макацария. М.: МИА, 2010. 897 с.
- Lamarca B. Endothelial dysfunction. An important mediator in the pathophysiology of hypertension during pre-eclampsia. *Minerva Ginecol*. 2012;64(4):309–20.
- Fakhouri F., Verceel C., Frémeaux-Bacchi V. Obstetric nephrology: AKI and thrombotic microangiopathies in pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(12):2100–6. <https://doi.org/10.2215/CJN.13121211>.
- Wang M., Hao H., Leeper N.J., Zhu L.; Early Career Committee. Thrombotic regulation from the endothelial cell perspectives. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38(6):e90–e95. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.310367>.
- Weissgerber T.L., Garcia-Valencia O., Milic N.M. et al. Early onset preeclampsia is associated with glycocalyx degradation and reduced microvascular perfusion. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(4):e010647. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.010647>.
- Martin F.A., Murphy R.P., Cummins P.M. Thrombomodulin and the vascular endothelium: insights into functional, regulatory, and therapeutic aspects. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013;304(12):H1585–97. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00096.2013>.
- Turner R.J., Bloemenkamp K.W., Bruijn J.A., Baelde H.J. Loss of thrombomodulin in placental dysfunction in preeclampsia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(4):728–35. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.115.306780>.
- Fraser R., Whitley G.S., Johnstone A.P. et al. Impaired decidual natural killer cell regulation of vascular remodelling in early human pregnancies with high uterine artery resistance. *J Pathol*. 2012;228(3):322–32. <https://doi.org/10.1002/path.4057>.
- Hayes-Ryan D., Khashan A.S., Hemming K. et al. Placental growth factor in assessment of women with suspected pre-eclampsia to reduce maternal morbidity: a stepped wedge cluster randomised control trial (PARROT Ireland). *BMJ*. 2021;374:n1857. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1857>.
- Poon L.C., Magee L.A., Verlohren S. et al. A literature review and best practice advice for second and third trimester risk stratification, monitoring, and management of pre-eclampsia: compiled by the pregnancy and non-communicable diseases committee of FIGO (the international federation of gynecology and obstetrics). *Int J Gynaecol Obstet*. 2021;154 Suppl 1:3–31. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13763>.
- Dvorak H.F. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy. *J Clin Oncol*. 2002;20(21):4368–80. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.10.088>.
- Levine R.J., Maynard S.E., Qian C. et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med*. 2004;350(7):672–83. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa031884>.
- McKeeman G.C., Ardill J.E., Caldwell C.M. et al. Soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (sFlt-1) is increased throughout gestation in patients who have preeclampsia develop. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(4):1240–6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.03.004>.
- Chaiworapongsa T., Romero R., Espinoza J. et al. Evidence supporting a role for blockade of the vascular endothelial growth factor system in the pathophysiology of preeclampsia. Young Investigator Award. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(6):1541–7; discussion 1547–50. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.03.043>.
- Maynard S.E., Min J.Y., Merchan J. et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest*. 2003;111(5):649–58. <https://doi.org/10.1172/JCI17189>.
- Hu Y., Yan R., Zhang C. et al. HMGB1 from hypoxic trophoblasts promotes endothelial microparticle production and thrombophilia in preeclampsia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38(6):1381–91. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.310940>.
- Hu Y., Li H., Yan R. et al. Increased neutrophil activation and plasma DNA levels in patients with pre-eclampsia. *Thromb Haemost*. 2018;118(12):2064–73. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1675788>.
- Слуханчук Е.В. NETs и онкологический процесс. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2021;15(1):107–116. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.204>.
- Jacobsen A.F., Skjeldestad F.E., Sandset P.M. Ante- and postnatal risk factors of venous thrombosis: a hospital-based case-control study. *J Thromb Haemost*. 2008;6(6):905–12. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2008.02961.x>.
- Peixoto A.B., Araujo Júnior E., Ribeiro J.U. et al. Evaluation of

- inflammatory mediators in the deciduas of pregnant women with pre-eclampsia/eclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(1):75–9. <https://doi.org/10.3109/14767058.2014.987117>.
30. Regal J.F., Burwick R.M., Fleming S.D. The complement system and preeclampsia. *Curr Hypertens Rep.* 2017;19(11):87. <https://doi.org/10.1007/s11906-017-0784-4>.
 31. Sudo M., Yoshita K., Ito Y. et al. Histopathological features of kidney and renal prognosis in patients with preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2021;25:75–80. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2021.05.015>.
 32. Paré E., Parry S., McElrath T.F. et al. Clinical risk factors for preeclampsia in the 21st century. *Obstet Gynecol.* 2014;124(4):763–70. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000451>.
 33. Zera C.A., Seely E.W., Wilkins-Haug L.E. et al. The association of body mass index with serum angiogenic markers in normal and abnormal pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(3):247.e1–7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.03.020>.
 34. Raia-Barjat T., Edebiri O., Ni Ainle F. Preeclampsia and venous thromboembolism: pathophysiology and potential therapy. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:856923. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.856923>.
 35. Huppertz B. Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis. *Hypertension.* 2008;51(4):970–5. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.107607>.
 36. Chunilal S.D., Bates S.M. Venous thromboembolism in pregnancy: diagnosis, management and prevention. *Thromb Haemost.* 2009;101(3):428–38.
 37. Parunov L.A., Soshitova N.P., Ovanesov M.V. et al. Epidemiology of venous thromboembolism (VTE) associated with pregnancy. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 2015;105(3):167–84. <https://doi.org/10.1002/bdrc.21105>.
 38. Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C. et al., ESC Scientific Document Group. 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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>.
 39. Pregnancy Mortality Surveillance System. *Center for Disease Control and Prevention*, 2019. Available at: <https://www.cdc.gov/reproductivehealth/maternal-mortality/pregnancy-mortality-surveillance-system.htm>.
 40. Rodger M. Pregnancy and venous thromboembolism: 'TIPPS' for risk stratification. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* 2014;2014(1):387–92. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2014.1.387>.
 41. Liu S., Rouleau J., Joseph K.S. et al. Epidemiology of pregnancy-associated venous thromboembolism: a population-based study in Canada. *J Obstet Gynaecol Can.* 2009;31(7):611–20. [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(16\)34240-2](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(16)34240-2).
 42. ACOG Practice Bulletin No. 196: Thromboembolism in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018;132(1):e1–e17. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002706>.
 43. Bates S.M., Middeldorp S., Rodger M. et al. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41(1):92–128. <https://doi.org/10.1007/s11239-015-1309-0>.
 44. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium (Green-top Guideline No 37a). *London: RCOG*, 2015. Available at: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg37a.pdf>.
 45. Linnemann B., Bauersachs R., Rott H. et al.; Working Group in Women's Health of the Society of Thrombosis and Haemostasis. Diagnosis of pregnancy-associated venous thromboembolism – position paper of the Working Group in Women's Health of the Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH). *Vasa.* 2016;45(2):87–101. <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000503>.
 46. Sennstrom M., Rova K., Hellgren M. et al. Thromboembolism and in vitro fertilization—a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;96(9):1045–52. <https://doi.org/10.1111/aogs.13147>.
 47. Sultan A.A., West J., Grainge M.J. et al. Development and validation of risk prediction model for venous thromboembolism in postpartum women: multinational cohort study. *BMJ.* 2016;355:i6253. <https://doi.org/10.1136/bmj.i6253>.
 48. Sultan A.A., Tata L.J., West J. et al. Risk factors for first venous thromboembolism around pregnancy: a population-based cohort study from the United Kingdom. *Blood.* 2013;121(19):3953–61. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-11-469551>.
 49. Osol G., Moore L.G. Maternal uterine vascular remodeling during pregnancy. *Microcirculation.* 2014;21(1):38–47. <https://doi.org/10.1111/micc.12080>.
 50. Sultan A.A., West J., Tata L.J. et al. Risk of first venous thromboembolism in and around pregnancy: a population-based cohort study. *Br J Haematol.* 2012;156(3):366–73. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08956.x>.
 51. Zhou Z.-H., Chen Y., Zhao B.-H. et al. Early postpartum venous thromboembolism: risk factors and predictive index. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2019;25:1076029618818777. <https://doi.org/10.1177/1076029618818777>.
 52. Sultan A.A., Grainge M.J., West J. et al. Impact of risk factors on the timing of first postpartum venous thromboembolism: a population-based cohort study from England. *Blood.* 2014;124(18):2872–80. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-05-572834>.
 53. Benschop L., Duvekot J.J., van Lennep R.J.E. Future risk of cardiovascular disease risk factors and events in women after a hypertensive disorder of pregnancy. *Heart.* 2019;105(16):1273–8. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-313453>.
 54. Thilaganathan B., Kalafat E. Cardiovascular system in preeclampsia and beyond. *Hypertension.* 2019;73(3):522–31. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11191>.
 55. Craici I., Wagner S., Garovic V.D. Preeclampsia and future cardiovascular risk: formal risk factor or failed stress test? *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2008;2(4):249–59. <https://doi.org/10.1177/1753944708094227>.
 56. van Oostwaard M.F., Langenveld J., Schuit E. et al. Recurrence of hypertensive disorders of pregnancy: an individual patient data meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(5):624.e1–17. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.01.009>.
 57. Barton J.R., Sibai B.M. Prediction and prevention of recurrent preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2008;112(2 Pt 1):359–72. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181801d56>.
 58. Mostello D., Kallogjeri D., Tungsiripat R., Leet T. Recurrence of preeclampsia: effects of gestational age at delivery of the first pregnancy, body mass index, paternity, and interval between births. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(1):55.e1–7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.11.058>.
 59. van Rijn B.B., Hoeks L.B., Bots M.L. et al. Outcomes of subsequent pregnancy after first pregnancy with early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(3):723–8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2006.06.044>.
 60. Bramham K., Briley A.L., Seed P. et al. Adverse maternal and perinatal outcomes in women with previous preeclampsia: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(6):512.e1–9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.02.014>.
 61. McDonald S.D., Best C., Lam K. The recurrence risk of severe de novo pre-eclampsia in singleton pregnancies: a population-based cohort. *BJOG.* 2009;116(12):1578–84. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2009.02317.x>.
 62. Benschop L., Duvekot J.J., Roeters van Lennep J.E. Future risk of cardiovascular disease risk factors and events in women after a hypertensive disorder of pregnancy. *Heart.* 2019;105(16):1273–8.
 63. Leon L.J., McCarthy F.P., Direk K. et al. Preeclampsia and cardiovascular disease in a large UK pregnancy cohort of linked electronic health records: a CALIBER study. *Circulation.* 2019;140(13):1050–60. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.038080>.
 64. Alsnes I.V., Vatten L.J., Fraser A. et al. Hypertension in pregnancy and offspring cardiovascular risk in young adulthood: prospective and sibling studies in the HUNT study (Nord-Trøndelag Health Study) in Norway. *Hypertension.* 2017;69(4):591–8. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08414>.
 65. Bates S.M., Greer I.A., Middeldorp S. et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e691S–736S. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2300>.
 66. Kelliher S., Maguire P.B., Szklanna P.B. et al. Pathophysiology of the venous thromboembolism risk in preeclampsia. *Hamostaseologie.* 2020;40(5):594–604. <https://doi.org/10.1055/a-1162-3905>.
 67. Schaefer C., Hannemann D., Meister R. et al. Vitamin K antagonists and pregnancy outcome. A multi-centre prospective study. *Thromb Haemost.* 2006;95(6):949–57. <https://doi.org/10.1160/TH06-02-0108>.
 68. Mohzari Y.A., Asdaq S.M.B., Bamogaddam R.F. et al. Postpartum

- prophylaxis of venous thromboembolism with anticoagulation: a case report. *J Taibah Univ Med Sci.* 2021;16(2):292–4. <https://doi.org/10.1016/j.jtumed.2020.12.016>.
69. Sessa M., Mascolo A., Callreus T. et al. Direct-acting oral anticoagulants (DOACs) in pregnancy: new insight from VigiBase®. *Sci Rep.* 2019;9(1):7236. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43715-4>.
70. Quinlan D.J., Mcquillan A., Eikelboom J.W. Low molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med.* 2004;140(3):175–83. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-140-3-200402030-00008>.
71. Galambosi P., Hiilesmaa V., Ulander V.M. et al. Prolonged low molecular-weight heparin use during pregnancy and subsequent bone mineral density. *Thromb Res.* 2016;143:122–6. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.05.016>.
72. Bapat P., Pinto L.S., Lubetsky A. et al. Examining the transplacental passage of apixaban using the dually perfused human placenta. *J Thromb Haemost.* 2016;14(7):1436–41. <https://doi.org/10.1111/jth.13353>.
73. von Schmidt auf Altenstadt J.F., Hukkelhoven C.W.P.M., van Roosmalen J., Bloemenkamp K.W.M. Pre-eclampsia increases the risk of postpartum haemorrhage: a nationwide cohort study in the Netherlands. *PLoS One.* 2013;8(12):e81959. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081959>.
74. Rodger M.A., Gris J.C., de Vries J.I.P. et al. Low-molecular-weight heparin and recurrent placenta-mediated pregnancy complications: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet.* 2016;388(10060):2629–41. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31139-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31139-4).
75. Leduc D., Senikas V., Lalonde A.B., Clinical Practice Obstetrics Committee. Active management of the third stage of labour: prevention and treatment of postpartum hemorrhage. *J Obstet Gynaecol Can.* 2009;31:980–93. [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(16\)34329-8](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(16)34329-8).
76. Chan W.-S., Rey E., Kent N.E. et al. Venous thromboembolism and antithrombotic therapy in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014;36(6):527–53. [https://doi.org/10.1016/s1701-2163\(15\)30569-7](https://doi.org/10.1016/s1701-2163(15)30569-7).
77. Bates S.M., Rajasekhar A., Middeldorp S. et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Adv.* 2018;2(22):3317–59. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018024802>.
78. Branch D.W., Holmgren C., Goldberg J.D. Committee on Practice Bulletins – Obstetrics, American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 132: antiphospholipid antibody syndrome. *Obstet Gynaecol.* 2012;120(6):1514–21. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000423816.39542.0f>.

Сведения об авторах:

Григорьева Кристина Николаевна – ординатор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия. E-mail: grigkristik96@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7756-8935>.

Бицадзе Виктория Омаровна – д.м.н., профессор РАН, профессор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ 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.

Хизроева Джамия Хизриевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>. Scopus Author ID: 57194547147. Researcher ID: F-8384-2017.

Слуханчук Екатерина Викторовна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия; врач акушер-гинеколог отделения абдоминальной хирургии и онкологии 2, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7441-2778>.

Третьякова Мария Владимировна – к.м.н., врач акушер-гинеколог, ассистент кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3628-0804>.

Макацария Наталия Александровна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2541-3843>. Researcher ID: F-8406-2017.

Гри Жан-Кристоф – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия; профессор гематологии, университет Монпелье, Франция; иностранный член РАН, Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9899-9910>. Researcher ID: AAA-2923-2019.

Ди Ренцо Жан Карло – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия; директор Центра пренатальной и репродуктивной медицины Университета Перуджи, Италия; почетный генеральный секретарь Международной федерации акушеров-гинекологов (FIGO). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4467-240X>. Scopus Author ID: 7103191096. Researcher ID: P-3819-2017.

Цибизова Валентина Ивановна – к.м.н., акушер-гинеколог НИЛ оперативной гинекологии Института перинатологии и педиатрии; врач отделения функциональной и ультразвуковой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5888-0774>.

Блинов Дмитрий Владиславович – к.м.н., руководитель по медицинским и научным вопросам, Институт Превентивной и Социальной Медицины, Москва, Россия; врач-невролог, Клинический Госпиталь Лапино, ГК «Мать и Дитя», Московская область, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3367-9844>. Scopus Author ID: 6701744871. Researcher ID: E-8906-2017. RSCI: 9779-8290.

Макацария Александр Давидович – д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>. Scopus Author ID: 57222220144. Researcher ID: M-5660-2016.

About the authors:

Kristina N. Grigoreva – MD, Medical Resident, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. E-mail: grigkristik96@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7756-8935>.

Victoria O. Bitsadze – MD, Dr Sci Med, Professor of RAS, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical 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.

Jamilya Kh. Khizroeva – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>. Scopus Author ID: 57194547147. Researcher ID: F-8384-2017.

Ekaterina V. Slukhanchuk – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia; Obstetrician-Gynecologist, Department of Abdominal Surgery and Oncology 2, Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7441-2778>.

Maria V. Tretyakova – MD, PhD, Obstetrician-Gynecologist, Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3628-0804>.

Nataliya A. Makatsariya – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2541-3843>. Researcher ID: F-8406-2017.

Jean-Christophe Gris – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia; University of Montpellier, Montpellier, France; Foreign Member of RAS, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9899-9910>. Researcher ID: AAA-2923-2019.

Gian C. Di Renzo – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia; Director of the Center for Prenatal and Reproductive Medicine, University of Perugia, Italy; Honorary Secretary General of the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4467-240X>. Scopus Author ID: 7103191096. Researcher ID: P-3819-2017.

Valentina I. Tsibizova – MD, PhD, Obstetrician-Gynecologist, Research Laboratory of Operative Gynecology, Institute of Perinatology and Pediatrics; Physician, Department of Functional and Ultrasound Diagnostics, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5888-0774>.

Dmitry V. Blinov – MD, PhD, MBA, Head of Medical and Scientific Affairs, Institute for Preventive and Social Medicine, Moscow, Russia; Neurologist, Lapino Clinical Hospital, MD Medical Group, Moscow region, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3367-9844>. Scopus Author ID: 6701744871. Researcher ID: E-8906-2017. RSCI: 9779-8290.

Alexander D. Makatsariya – MD, Dr Sci Med, Academician of RAS, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>. Scopus Author ID: 57222220144. Researcher ID: M-5660-2016.