

Васильцева О. Я.<sup>1</sup>, Витт К. Н.<sup>2</sup>, Чернявский А. М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е. Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Россия

<sup>2</sup> ФГБНУ «НИИ кардиологии», Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия

## ОСОБЕННОСТИ ЛЕГОЧНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ У ЖЕНЩИН

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) обычно является диагнозом исключения. На верификацию более часто встречающейся патологии тратится время, дефицит которого может стать критическим с точки зрения возможностей лечения легочной эмболии и спасения жизни пациента. Поскольку ТЭЛА – острое заболевание, временное окно оказания медицинской помощи во многом определяет прогноз, поэтому дифференциально-диагностический ряд должен включать тромбоэмболию уже на первом этапе общения с пациентом. При этом важно выявлять факторы риска развития ТЭЛА с учетом личности пациента и гендерной принадлежности. Полученные данные могут помочь врачу быстрее сориентироваться в отношении целесообразности визуализирующих исследований – вентилиционно-перфузионной сцинтиграфии, ангиопульмонографии, компьютерной томографической ангиопульмонографии. У женщин важно проводить целенаправленный сбор такой специфической информации, как наличие миомы матки больших размеров, прием комбинированных пероральных контрацептивов, гормональной заместительной терапии; выяснять, как давно были беременность и роды, страдает ли она тромбофилией, онкологическими заболеваниями.

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ключевые слова      | Тромбоэмболия легочной артерии; женщины; факторы риска                                                                                                                                                                                                                                  |
| Для цитирования     | Vasiltseva O. Ya., Vitt K. N., Cherniavsky A. M. Features of pulmonary thromboembolism in women. <i>Kardiologiya</i> . 2021;61(11):89–97. [Russian: Васильцева О. Я., Витт К. Н., Чернявский А. М. Особенности легочной тромбоэмболии у женщин. <i>Кардиология</i> . 2021;61(11):89–97] |
| Автор для переписки | Васильцева Оксана Ярославна. E-mail: vasiltseva_o@meshalkin.ru                                                                                                                                                                                                                          |

Путь к диагнозу тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) традиционно является непростым в клинической практике. В большинстве случаев первоначально врач старается исключить такие заболевания, как ишемическая болезнь сердца (стенокардия напряжения), хроническая обструктивная болезнь легких, пневмония и ряд других синдромосходных патологий. Тромбоэмболия чаще становится диагнозом исключения, а не полноценной диагностической версией предварительного клинического диагноза в ряду известных нозологических форм. Несмотря на активную разработку и широкое внедрение протоколов по первичной профилактике венозной тромбоэмболии (ВТЭ) в хирургических и терапевтических стационарах, у пациентов с онкологическими заболеваниями, при беременности и во время родов, частота развития тромбоэмболических осложнений (ТЭО) за последние десятилетия не только не уменьшилась, но и сохранила тенденцию к росту [1].

Одышка – наиболее частый симптом ТЭЛА, однако не всегда она ассоциируется у врачей разных специальностей с необходимостью верификации легочной эмболии [2]. Соответственно не проводится целенаправленный поиск известных факторов риска (ФР) и источников первичного тромбообразования. Однако важность их учета при ведении пациента трудно переоценить.

Показано, что лица старше 40 лет имеют более высокий риск развития легочной эмболии, чем молодые, и на каждое десятилетие жизни этот риск удваивается [3]. По поводу возраста, который следует квалифи-

цировать как пороговый в отношении риска развития ТЭЛА, вопрос остается нерешенным. Наиболее корректно, по-видимому, рассматривать возраст как интегральный показатель, за которым стоит накопленный «багаж» тех или иных заболеваний, а также изменений системы гемостаза, определяющих большую склонность к тромботическим осложнениям.

Y. Y. Feng и соавт. [4] выявили значительную разницу в сроке постановки диагноза легочной эмболии у лиц разного возраста: у пожилых пациентов он был больше. По данным Регистра ТЭЛА г. Томска, также выявлена связь между возрастом пациентов и диагностикой ТЭЛА [5]. Так, возраст моложе 60 лет повышал шансы врачей диагностировать ТЭЛА в 2,5 раза (отношение шансов – ОШ 2,5; 95% доверительный интервал – ДИ 1,64–4,08;  $p < 0,001$ ), возраст 60 лет и старше, как и возраст 70 лет и старше, практически не влияли на качество диагностики. Анализ данных с десятилетним шагом выявил, что у пациентов возрастного диапазона 40–49 лет шансы диагностики ТЭЛА были в 5 раз выше, чем у лиц другого возраста (ОШ 5,3; 95% ДИ 12,38–20,37;  $p = 0,001$ ). Возраст 50–59 лет также повышал шансы диагностики ТЭЛА, но уже в 1,9 раза (ОШ 1,9; 95% ДИ 1,1–3,1;  $p = 0,016$ ). В возрастных группах 30–39 лет, 60–69 лет и 70–79 лет не выявлено влияния возраста на шансы диагностировать легочную эмболию. Таким образом, наиболее частое прижизненное распознавание ТЭЛА ассоциировалось с возрастом 40–49 лет, что является в некотором смысле парадоксом, поскольку возраст старше 60 лет,

согласно российским и европейским рекомендациям, позиционируется как самостоятельный ФР развития тромбоза и должен настраивать врачей на дифференциальный диагноз в отношении возможной ТЭЛА у пациента. Необходимо подчеркнуть, что в молодом возрасте тромбоз встречается редко, однако молодой возраст не гарантирует безопасности в отношении ее развития. Независимыми ФР развития легочной эмболии у молодых пациентов чаще выступают иммобилизация, ТЭЛА или тромбоз глубоких вен (ТГВ) в анамнезе, сердечная недостаточность [6].

Данные о гендерном влиянии в отношении развития ТЭО противоречивы, что, по нашим представлениям, связано с его значительной вариабельностью как у мужчин, так и у женщин в различные периоды жизни. Так, в регистре RIETE доля лиц в возрасте 18–24 лет из числа всех пациентов с ВТЭ составила 2%. При этом 97% молодых пациентов с ТЭЛА имели низкий прогностический риск 30-дневной смерти по шкале PESI, а 90% – очень низкий риск. Женщины среди них составили 63%, а число лиц женского пола с ТЭЛА – 43%. При этом 69% женщин с ВТЭ принимали комбинированные пероральные контрацептивы или были беременны (10%) [7].

Возможно, сами ФР развития ВТЭ могут влиять на текущее местоположение ТГВ у мужчин и женщин. Так, в исследовании Y. Benjamini [8] недавняя операция была связана с дистальным ТГВ у мужчин и женщин, тогда как рак – с проксимальным ТГВ у мужчин и женщин. Беременность была связана с проксимальным ТГВ (ОШ 0,63; 95% ДИ 0,20–0,60), тогда как гормональная терапия (75% пероральная контрацепция) была связана с дистальным ТГВ (ОШ 1,51; 95% ДИ 1,16–1,96). Эти данные дают возможность предположить, что ФР развития ВТЭ могут влиять на текущее местоположение ТГВ у мужчин и женщин. Тем не менее точные выводы затруднены из-за ограничений в организации исследования, включая множественное тестирование [8].

Считается, что женщины подвергаются более высокому риску развития ВТЭ в течение репродуктивного периода [9, 10]. У мужчин риск увеличивается в более старшем возрасте. Несколькими научными группами выявлена большая доля изолированных дистальных ТГВ у женщин по сравнению с мужчинами [11–13]. При этом показано, что женщины подвергаются более частым ультразвуковым исследованиям вен нижних конечностей по сравнению с мужчинами по поводу состояний без ВТЭ, таких как варикозное расширение вен (которое чаще встречается у женщин) [14]. В то же время считается, что эмболический потенциал дистального ТГВ намного ниже, чем проксимального ТГВ [15]. Видимо, поэтому в ряде исследований оказалось, что мужчины имеют в 3,6 раза более высокий риск рецидива ВТЭ по сравнению с жен-

щинами [16]. Действующими рекомендациями Европейского общества кардиологов для оценки 30-дневного прогноза предлагается использовать шкалу PESI, в которой мужской пол учитывается как один из неблагоприятных факторов [3, 17]. По данным 10-летнего городского госпитального регистра ТЭЛА г. Томска (2003–2012 гг.), наиболее «типичными» (т.е. часто встречающимися) случаями ТЭЛА были случаи у женщин в возрасте 45 лет и старше, госпитализированных в терапевтические стационары бригадами скорой медицинской помощи [18]. При этом в группе лиц с ТЭЛА и летальным исходом женщины преобладали (60,5%) и были существенно старше мужчин. У мужчин ТЭЛА развивалась в более молодом возрасте, чаще захватывая трудоспособный период. Вероятно, это объясняется современными особенностями структуры населения как в России в целом, так и в Томске, в частности [19]. Подобные гендерно-возрастные соотношения выявлены и другими исследователями [20, 21].

Известно, что заболеваемость ВТЭ в репродуктивном возрасте у женщин в 2 раза выше, чем у мужчин. Принято считать, что это объясняется использованием гормональных контрацептивов и беременностью в этот период жизни [9, 10, 22, 23]. Поскольку беременность создает условия для реализации триады Вирхова, она предрасполагает к ТЭО и без иных ФР [24–26]. У беременных женщин происходит прогрессивное увеличение содержания прокоагуляционных факторов (VIII, VII, V, X, XII, VII, фибриногена), снижение активности антикоагулянтной системы за счет развития резистентности к активированному протеину С и снижения уровня протеина S на 40%. Торможение фибринолиза в это время связано с продукцией плацентой ингибитора активатора плазминогена 2-го типа (РАИ-2), а также вследствие трехкратного увеличения экспрессии РАИ-1 на эндотелии [27–29]. Физиологическая беременность увеличивает риск развития ТЭО в 4–6 раз [30]. В то же время верификация тромбоза и эмболии при беременности обычно задерживается вследствие неспецифической симптоматики, которая часто неверно интерпретируется. В таких ситуациях ввиду физиологических и анатомических изменений широко используемые у небеременных женщин диагностические тесты несостоятельны, их результаты нельзя адекватно перенести на беременных. Ряд исследователей отмечают двукратное увеличение концентрации фибриногена в плазме и угнетение фибринолитической и антиромбиновой активности плазмы, значительное повышение содержания растворимых фибрин-мономерных комплексов и D-димера в родовом периоде [29, 31]. ТЭЛА остается одной из основных непосредственных причин материнской смертности и составляет 3,5–6,3% случаев [32, 33]. Частота развития ТЭО во время беременности составляет 2–5 на 1000 родов [24]. К ФР, непосредственно связанным с беременностью, относят возраст старше 35 лет, количество ро-

дов в анамнезе, применение вспомогательных репродуктивных технологий, синдром гиперстимуляции яичников, множественные беременности, преэклампсию, послеродовое угнетение лактации, тромбоцитоз после кесарева сечения, анемию, кровотечение, трансфузии, 3 родов и более в анамнезе [34–36]. Риск развития ВТЭ, ассоциированный с одним из перечисленных выше факторов, достаточно низок, но сочетание указанных факторов его значительно увеличивает. У 80% беременных женщин эмболия возникает в течение 1-й недели послеродового периода, причем после планового кесарева сечения в 2–3 раза чаще, чем после естественного родоразрешения. Следует также подчеркнуть, что экстренное кесарево сечение дополнительно повышает риск развития ВТЭ в 2 раза. Таким образом, риск развития ВТЭ у женщин, родоразрешенных путем кесарева сечения в экстренном порядке, как минимум в 4 раза превышает риск развития ВТЭ у женщин, родоразрешенных через естественные родовые пути [34–36]. Частота развития ТЭО также значительно увеличивается при операции наложения акушерских щипцов, ручном отделении плаценты, при разрывах мягкого родового канала. Смертельные исходы в случае развития ТЭЛА после нормальных родов составляют 0,03%, при проведении влагалищных операций – 0,18%, после кесарева сечения – 1,3–1,7% [37]. Риск первичного или повторного венозного тромбоза более высок после рождения ребенка и быстро снижается к 6-й неделе после родоразрешения [36, 38]. Послеродовые тромбофлебиты выявляются в 0,12–5,0% случаев. ТЭЛА в послеродовом периоде встречается в 10% случаев [33]. Летальность при ВТЭ в целом колеблется от 8 до 30% и зависит от уровня диагностики, тактики лечения, ведения беременности и родов, а также сопутствующей патологии [39]. Однако даже при ранней диагностике ТЭЛА смертность у беременных с легочной эмболией остается высокой и составляет 2–7% [40]. В условиях нестабильной гемодинамики уровень смертности повышается до 50%, при этом проведение эмболектонии этим пациентам еще больше увеличивает летальность [41]. При оценке риска тромбозов в процессе вынашивания беременности и при определении показаний к назначению антикоагулянтной терапии во время беременности и в послеродовом периоде в настоящее время огромное значение уделяют анализу семейного анамнеза ВТЭ. По данным ряда авторов, вне зависимости от наличия тромбофилии у пациенток, близкие родственники которых перенесли ВТЭ, риск тромбоза повышается в 2–4 раза [42]. По ретроспективным данным, частота рецидивов ВТЭ в последующую беременность достигает 15% [43]. По нашему мнению, это свидетельствует прежде всего о том, что индукторы части протромботических процессов пока неизвестны, и представления о маркерах тромбофилии требуют дальнейшего совершенствования. Ряд исследователей показали, что ТГВ развивается в 6–7 раз чаще (до 90%) в левой нижней ко-

нечности, чем в правой. Это связывают со сдавлением левой подвздошной вены пересекающей ее возле правой подвздошной артерии аортой [34, 38]. Тромбоз яичниковых вен является редкой патологией и встречается практически исключительно в послеродовом периоде при родоразрешении через естественные родовые пути, в большинстве случаев на 7–13-й день после родов и в 90% случаев с правой стороны. В отсутствие лечения летальность в подобных ситуациях может достигать 50% [44].

В течение последних десятилетий наблюдается значительный рост числа случаев использования искусственных репродуктивных технологий, что позволяет отслеживать и изучать влияние экстракорпорального оплодотворения на организм женщины [45, 46]. Стимуляция овуляции сопровождается склонностью системы гемостаза к гиперкоагуляции в связи с повышением уровня таких коагуляционных факторов, как фактор V, фибриноген, фактор Виллебранда, фрагменты протромбина 1+2 и D-димер, а также ряда маркеров тромбофилии, повреждением функции эндогенных антикоагулянтов, снижением уровней естественных антикоагулянтов – антитромбина III и протеина S. Частота развития ВТЭ у пациенток, включенных в программы экстракорпорального оплодотворения, согласно мировым данным, невысока (0,1–0,3%), и развиваются они в среднем через 40 дней после переноса эмбриона и через 27 дней после индукции овуляции [47]. При этом, по сравнению с женщинами репродуктивного возраста, в целом риск ВТЭ у женщин, включенных в программы экстракорпорального оплодотворения, в 10 раз выше, а при наличии синдрома гиперстимуляции яичников ТЭО развиваются примерно у 4% женщин, т.е. риск развития ВТЭ по сравнению с общей популяцией возрастает в 20–40 раз [48]. Чаще у них развиваются ВТЭ, однако у 25% пациенток диагностируются артериальные тромбозы, причем в 65% случаев они представлены инсультами. В 85% случаев при ВТЭ и в 35% случаев с артериальными тромбозами эти осложнения возникают уже после наступившей беременности, и более чем в 75% случаев у этих пациенток выявляется синдром гиперстимуляции яичников [49]. Представляет интерес, что, в отличие от наиболее часто развивающихся во время беременности илеофemorальных тромбозов (70%), у пациенток, подвергшихся процедуре экстракорпорального оплодотворения, преобладали ТГВ верхних конечностей (60%), включая тромбозы подключичной и внутренней яремной вены, а также вен головного мозга [50]. Считается, что риск тромбозов в программах экстракорпорального оплодотворения превышает риск развития геморрагических осложнений, поэтому в подобных ситуациях назначение профилактической патогенетически обоснованной комплексной антитромботической терапии является серьезной задачей, обеспечивающей и успех беременности,

и сохранность здоровья женщины. Обследование в целях выявления генетической и приобретенной тромбофилии показано всем пациенткам с акушерскими осложнениями (синдром потери плода, неудачи экстракорпорального оплодотворения, тяжелая преэклампсия и т. д.), а также с бесплодием, отягощенным личным и семейным тромботическим анамнезом.

Миома матки – одна из наиболее распространенных доброкачественных опухолей малого таза у женщин. Она выявляется у 20–40% пациенток репродуктивного возраста [51]. Миома матки больших размеров, которая сдавливает окружающие ткани, нарушая циркуляцию крови в венах малого таза, также может стать причиной ТЭЛА [52, 53].

Риск развития тромботических и тромбоэмболических осложнений может значительно увеличиваться при наличии у пациентов врожденных или приобретенных тромбофилических состояний [54, 55]. Распространенность их достаточно высока и составляет среди европейских женщин около 5% [56]. Выявлено уже несколько десятков генетических полиморфизмов, наличие которых ассоциировано с развитием протромботических сдвигов в системе гемостаза. Наиболее известны из них мутации генов фактора V (лейденская мутация, G1691A), протромбина (G20210A) и гомозиготное носительство термолabile варианта гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR C677T), а также дефицит антитромбина III, дефицит протеина C, дефицит протеина S, резистентность к активированному протеину C, гипергомоцистеинемия, наличие антифосфолипидных антител, увеличение активности фактора VIII, увеличение концентрации ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) [57–60]. В общей популяции генетические формы тромбофилии (мутация FV Leiden лейденская мутация, протромбина, дефицит протеинов C и S, антитромбина III) и антифосфолипидный синдром в среднем встречаются у 15–20% населения, а при венозных тромбозах, по данным литературы, частота тромбофилий достигает 50% [61]. При этом в настоящее время наличие генетических полиморфизмов не ассоциируется с состоянием базальной гиперкоагуляции. Считается, что генетические полиморфизмы способствуют более интенсивному ответу системы гемостаза, который может произойти даже на небольшую провокацию. Таким образом, при неблагоприятном стечении обстоятельств генетические полиморфизмы могут играть роль триггера и привести к развитию клинически значимого тромбоза [62]. К наследственной тромбофилии высокого риска развития ВТЭ относят гомозиготную мутацию V фактора; гомозиготную мутацию протромбина G20210A; сочетание гетерозиготных мутаций факторов V и протромбина; дефицит антитромбина III; дефицит протеина C; дефицит протеина S [36]. Пенетрантность фенотипов тромбо-

за значительно повышается при гомозиготном носительстве, сочетании нескольких нарушений гемостаза, в присутствии факторов высокого, умеренного и низкого риска развития ВТЭ [17, 57]. Кроме того, показано, что риск развития тромбоэмболии у носителей V фактора увеличивается с возрастом [63].

Воздействие комбинированных пероральных контрацептивов и гормональной заместительной терапии эстрогенами у лиц с тромбофилиями многократно увеличивает риск развития ВТЭ [57, 64]. Оптимальной тактикой ведения женщин является обследование в целях выявления генетических полиморфизмов системы гемостаза, ФР развития ТЭЛА и, на основании полученной информации, выбор адекватных методов контрацепции [65]. Согласно отчетам Европейского агентства лекарственных средств в 2014 г., частота новых случаев артериальных и венозных тромбозов оценивается как 6–9,9 случая на 10 тыс. женщин в год [65]. При этом современные низкодозовые комбинированные пероральные контрацептивы считаются достаточно благополучными с точки зрения развития тромботических осложнений и вызывают незначительное (на 10–20%) увеличение концентрации фибриногена, факторов VII, VIII и X, а также снижение на 10–20% содержания активного протеина S [66, 67]. Однако для ряда пациенток в условиях имеющейся патологии этого влияния достаточно для развития массивной ТЭЛА. Известными ФР развития сердечно-сосудистых осложнений на фоне приема комбинированных пероральных контрацептивов являются также артериальная гипертензия (АГ), курение, ожирение, возраст старше 35 лет у женщин и высокие дозы эстрогена в комбинированных пероральных контрацептивах [65, 66, 68, 69]. Несмотря на наличие у пациентки тех или иных ФР развития легочной эмболии, до настоящего времени в каждом конкретном случае остается неясным, реализуется ли ТЭЛА при их наличии. В то же время в ряде работ показано, что для ее реализации большое значение имеет комбинация ФР, оказывающих потенцирующее воздействие [70, 71]. Так, сочетание нескольких ФР с приемом комбинированных пероральных контрацептивов может увеличить вероятность развития тромбоэмболии в 5–10 раз и более [72–74]. Пероральная гормональная заместительная терапия повышает риск развития ВТЭ у женщин в 3,5 раза [69]. Поэтому она всегда должна назначаться обоснованно и с учетом имеющихся у пациентки ФР развития ТЭО, сопровождаться индивидуальными профилактическими мероприятиями [65, 75]. В каждом случае важно проинформировать женщину о возрастающем риске развития ВТЭ, который несет с собой гормональная заместительная терапия, и о необходимости динамического наблюдения врача. Ряд исследований продемонстрировали также прокоагулянтное влияние менопаузы на систему гемоста-

за, которое объясняется развитием резистентности к активированному протеину С, не связанной с мутацией фактора V [76].

Генетические формы тромбофилии очень распространены и весьма характерны для метаболического синдрома [77]. В течение последних десятилетий жировая ткань рассматривается не только как энергетическое депо, но как эндо- и паракринный орган, способный влиять на другие органы и системы [78–80]. В связи с этим ее роль в регуляции тромбообразования значительно упрочена. Выявлена связь патологической прибавки массы тела за период гестации с высоким риском развития гестационной АГ и преэклампсии [81]. Показано, что у женщин с избыточной массой тела при использовании комбинированных пероральных контрацептивов риск развития ВТЭ увеличивался многократно (ОШ 23,78; 95% ДИ 13,35–42,34). Сочетание ожирения с мутацией фактора V повышало риск в 7–9 раз (ОШ 7,86; 95% ДИ 4,70–13,15), а наличие полиморфизма по протромбину 20210А – в 6,6 раза [72].

АГ является универсальным ФР развития сердечно-сосудистых заболеваний [82], в том числе она повышает риск развития легочной эмболии [3, 17]. Распространенность АГ у женщин значительно увеличивается при беременности, ожирении, после менопаузы.

Онкологические больные среди пациентов с тромбозом вен и ТЭЛА составляют, по разным данным, от 4 до 20%. Около 13% из них – больные, получающие химиотерапию. Среди причин смерти онкологических больных ВТЭ занимают одно из лидирующих мест [83]. Возможно, частота развития ТГВ и ТЭЛА у них занижена, так как, по данным аутопсии, ВТЭ у пациентов этого контингента выявляются значительно чаще (до 50%), чем по клиническим данным [84, 85]. Наличие онкопатологии сопровождается увеличением риска тромбоза вен в 4,1 раза, химиотерапия повышает этот риск в 6,5 раза. При этом первичное расположение злокачественных новообразований в желудочно-кишечном тракте, головном мозге, легких, почках, «гинекологические» (опухоли молочной железы, яичников, матки), а также онкогематологические локализации, традиционно считаются заболеваниями, наиболее подверженными ВТЭ [86].

Развитие наиболее тяжелого позднего осложнения ТЭЛА – хронической постэмболической легочной гипертензии, согласно данным ряда исследований, значительно варьирует (0,4–14,7%) среди выживших пациентов, причем у женщин и мужчин встречается одинаково часто [87–89].

Следует признать, что такие специфические гендерные факторы, как дородовой и послеродовой периоды, наличие миомы матки больших размеров, гормональная заместительная терапия, прием комбинированных перораль-

ных контрацептивов, онкопатология формируют риск развития ВТЭ у женщин различного возраста. Значение этих заболеваний нередко упускается при сборе анамнеза, оценке клинической ситуации и влияния на прогноз. Это создает дополнительные трудности при определении дифференциально-диагностического ряда, увеличивает время до назначения визуализирующих исследований легочной эмболии, таких как ангиопульмонография, вентилационно-перфузионное сканирование легких, компьютерная томографическая ангиопульмонография и время до назначения антитромботической терапии. Очевидно, что своевременная верификация ТЭЛА и назначение адекватного лечения позволят во многих случаях предотвратить летальный исход и формирование хронической легочной гипертензии.

При появлении у женщины одышки неясного генеза, ухудшения самочувствия без явной причины, кровохарканья, внезапной немотивированной потери сознания необходимо помнить о возможности развития ТЭЛА и проводить целенаправленный сбор такой специфической для нее информации, как прием комбинированных пероральных контрацептивов, гормональная заместительная терапия, наличие миомы матки больших размеров, выяснять, как давно были беременность и роды, страдает ли она тромбофилией, онкологическими заболеваниями, поскольку эта информация значительно облегчит поиск причин нарушения самочувствия, позволит сократить время до установления правильного диагноза и начала лечения. Как и при других острых состояниях, например, при инфаркте миокарда, у лиц с ТЭЛА время определяет прогноз, поэтому организация медицинской помощи должна быть предельно конкретной и рациональной. Важнейшим аспектом ее оказания является построение оптимальной маршрутизации, этапность которой адаптирована к реальным возможностям применения рекомендаций [3, 17].

## Заключение

В связи с этим основным вкладом руководящих органов здравоохранения административных территорий являются определение и четкое нормативное закрепление пути следования пациента с предполагаемой ТЭЛА, конкретных учреждений, задействованных в лечебно-диагностическом процессе, и объема оказания медицинской помощи на каждом этапе [90]. Это серьезный резерв, имеющий первостепенное значение в ведении пациентов с ТЭЛА. До настоящего времени он не используется, однако способен значительно улучшить течение заболевания и прогноз.

*Конфликт интересов не заявлен.*

**Статья поступила 18.04.2020**

1. Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nature Reviews Cardiology*. 2015;12(8):464–74. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.83
2. Nikulina N.N., Terekhovskaya Yu.V. Epidemiology of pulmonary embolism in today's context: analysis of incidence, mortality and problems of their study. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(6):103–8. [Russian: Никулина Н.Н., Тереховская Ю.В. Эпидемиология тромбозов легочной артерии в современном мире: анализ заболеваемости, смертности и проблем их изучения. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(6):103–8]. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-6-103-108
3. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galis N et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European Heart Journal*. 2014;35(43):3033–80. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu283
4. Feng Y-Y, Chang W-H, Huang S-T, Huang M-Y. Comparison of Pulmonary Embolism and Subsequent Cardiovascular Events Between Elderly and Young Patients in the Emergency Department. *International Journal of Gerontology*. 2012;6(2):90–2. DOI: 10.1016/j.ijge.2012.01.010
5. Vasil'tseva O.Ya., Vorozhova I.N., Krestinin A.V., Stefanova E.V., Karpov R.S. The influence of the main nosological pathology and the chosen medical strategy on the outcome of pulmonary embolism. *Kardiologiya*. 2017;57(1):37–41. [Russian: Васильцева О.Я., Ворожцова И.Н., Крестинин А.В., Стефанова Е.В., Карпов Р.С. Влияние основной нозологической патологии и выбранной врачебной стратегии на исход тромбозов легочной артерии. *Кардиология*. 2017;57(1):37–41]
6. Lee EY, Neuman MI, Lee NJ, Johnson VM, Zurakowski D, Tracy DA et al. Pulmonary Embolism Detected by Pulmonary MDCT Angiography in Older Children and Young Adults: Risk Factor Assessment. *American Journal of Roentgenology*. 2012;198(6):1431–7. DOI: 10.2214/AJR.11.8005
7. Lacruz B, Tiberio G, Latorre A, Villalba JC, Bickdeli B, Hirmerova J et al. Venous thromboembolism in young adults: Findings from the RIETE registry. *European Journal of Internal Medicine*. 2019;63:27–33. DOI: 10.1016/j.ejim.2019.02.007
8. Benjamini Y. Simultaneous and selective inference: Current successes and future challenges. *Biometrical Journal*. 2010;52(6):708–21. DOI: 10.1002/bimj.200900299
9. Bistervels IM, Scheres LJJ, Hamulyák EN, Middeldorp S. Sex matters: Practice SP's when treating young women with venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2019;17(9):1417–29. DOI: 10.1111/jth.14549
10. Roach REJ, Lijfering WM, Rosendaal FR, Cannegieter SC, le Cessie S. Sex Difference in Risk of Second but Not of First Venous Thrombosis: Paradox Explained. *Circulation*. 2014;129(1):51–6. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004768
11. Trincherio A, Scheres LJJ, Prochaska JH, Ambaglio C, Wild PS, Middeldorp S et al. Sex-specific differences in the distal versus proximal presenting location of acute deep vein thrombosis. *Thrombosis Research*. 2018;172:74–9. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.10.025
12. Barco S, Klok FA, Mahé I, Marchena PJ, Ballaz A, Rubio CM et al. Impact of sex, age, and risk factors for venous thromboembolism on the initial presentation of first isolated symptomatic acute deep vein thrombosis. *Thrombosis Research*. 2019;173:166–71. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.09.056
13. Bauersachs R, Riess H, Hach-Wunderle V, Gerlach H, Carnarius H, Eberle S et al. Impact of gender on the clinical presentation and diagnosis of deep-vein thrombosis. *Thrombosis and Haemostasis*. 2010;103(04):710–7. DOI: 10.1160/TH09-10-0705
14. Campbell B. Varicose veins and their management. *BMJ*. 2006;333(7562):287–92. DOI: 10.1136/bmj.333.7562.287
15. Kirienko A.I., Chernyavskiy A.M., Andriyashkin V.V. Pulmonary embolism. How to treat and prevent. -M.: Medical Information Agency;2015. - 280 p. [Russian: Кириенко А.И., Чернявский А.М., Андрияшкин В.В. Тромбоз легочных артерий. Как лечить и предотвращать. - М.: Медицинское информационное агентство, 2015. - 280с]. ISBN 978-5-9986-0224-5
16. Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, Baglin T, Cosmi B, Cushman M et al. Risk of recurrence after venous thromboembolism in men and women: patient level meta-analysis. *BMJ*. 2011;342:d813. DOI: 10.1136/bmj.d813
17. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, Harjola V-P et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal*. 2019;41(4):543–603. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz405
18. Vasil'tseva O.Ya., Vorozhtsova I.N., Krestinin A.V., Karpov R.S. Thromboembolism of pulmonary artery branches based on the registry data of Tomsk hospitals. *Clinical Medicine*. 2013;91(3):28–30. [Russian: Васильцева О.Я., Ворожцова И.Н., Крестинин А.В., Карпов Р.С. Тромбоз ветвей легочной артерии по данным Регистра стационаров Томска. *Клиническая медицина*. 2013;91(3):28–30]
19. Kladov S.Yu., Konobievskaya I.N., Karpov R.S. Factors of demographic instability of the population of the Tomsk region. -Tomsk: Printing Manufactory;2009. - 215 p. [Russian: Кладов С.Ю., Конобьевская И.Н., Карпов Р.С. Факторы демографической нестабильности населения Томской области. - Томск: Печатная мануфактура, 2009. - 215с]. ISBN 978-5-94476-166-8
20. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O'Neil BJ et al. Clinical Characteristics, Management, and Outcomes of Patients Diagnosed With Acute Pulmonary Embolism in the Emergency Department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(6):700–6. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.05.071
21. Berns S.A., Shmidt E.A., Nagirniyak O.A. Management of patients with pulmonary embolism in the cardiac hospital from positions of modern European society of cardiology guidelines. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2015;4:90–6. [Russian: Бернс С.А., Шмидт Е.А., Нагирняк О.А. Ведение пациентов с тромбозом легочной артерии в условиях кардиологического стационара с позиций современных Рекомендаций Европейского общества кардиологов. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2015;4:90–6]
22. Bleker SM, Coppens M, Middeldorp S. Sex, thrombosis and inherited thrombophilia. *Blood Reviews*. 2014;28(3):123–33. DOI: 10.1016/j.blre.2014.03.005
23. Tagalakakis V. Sex may matter when it comes to the presenting location of deep vein thrombosis. *Thrombosis Research*. 2019;173:164–5. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.12.001
24. Akinshina S.V., Makatsaria A.D., Bitsadze V.O., Andreeva M.D. Clinic, diagnosis and prevention of venous thromboembolic complications during pregnancy. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2014;8(4):27–36. [Russian: Акиншина С.В., Макацария А.Д., Битсадзе В.О., Андреева М.Д. Клиника, диагностика и профилактика венозных тромбозов во время беременности. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2014;8(4):27–36]
25. Miyoshi T, Kawakami H, Hori R, Nakanishi K, Kusumoto T, Kono Y et al. Massive pulmonary embolism with cardiac arrest in pregnancy: A case report. *Journal of Cardiology Cases*. 2019;19(6):186–9. DOI: 10.1016/j.jccase.2019.01.004
26. Lim W, Le Gal G, Bates SM, Righini M, Haramati LB, Lang E et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: diagnosis of venous thromboembolism. *Blood Advances*. 2018;2(22):3226–56. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018024828
27. Stryuk R.I., Bunin Yu.A., Guryeva V.M., Irtyuga O.B., Kokov L.S., Kolomatskaya O.E. et al. Diagnosis and treatment of cardiovascular diseases during pregnancy 2018. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(3):91–134. [Russian: Стрюк Р.И., Бунин Ю.А., Гурьева В.М., Иртюга О.Б., Коков Л.С., Коломацкая О.Е. и др. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности 2018. Национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(3):91–134]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-3-91-134

28. Shakurova E.Yu., Yastrebov M.A. A case of successful thrombolysis in massive pulmonary embolism in pregnancy. *Gynecology*. 2016;18(6):61–2. [Russian: Шакурова Е.Ю., Ястребов Е.Ю. Случай успешного тромболитического лечения массивной тромбоэмболии легочной артерии у беременной. *Гинекология*. 2016;18(6):61–2]
29. Akinshina S.V., Bitsadze V.O. Pulmonary artery embolism in obstetric practices. *Medical Council*. 2017;13:94–108. [Russian: Акиншина С.В., Бицадзе В.О. Тромбоэмболия легочной артерии в акушерской практике. *Медицинский совет*. 2017;13:94–108]. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-13-94-108
30. James AH. Thrombosis in pregnancy and maternal outcomes. *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews*. 2015;105(3):159–66. DOI: 10.1002/bdrc.21106
31. Kligunenko E.N. Current recommendations for prevention and treatment of thromboembolic complications in obstetrics. *Emergency medicine*. 2010;3:20–5. [Russian: Клигуненко Е.Н. Современные рекомендации по профилактике и лечению тромбоэмболических осложнений в акушерстве. *Медицина неотложных состояний*. 2010;3:20–5]
32. Goodnight SH, Hathaway WE. Disorders of hemostasis and thrombosis: a clinical guide. -New York: McGraw-Hill, Medical Pub. Division;2001. - 622 p. ISBN 978-0-07-134834-8
33. Egorova A.T., Karpenko L.V. Maternal deaths from pulmonary embolism in Krasnoyarsk Krai for 13 years (1989–2001). *Siberian Medical Review*. 2002;4(24):19–20. [Russian: Егорова А.Т., Карпенко Л.В. Материнская смертность при тромбоэмболии легочной артерии по Красноярскому краю за 13 лет (1989–2001 гг.). *Сибирское медицинское обозрение*. 2002;4(24):19–20]
34. Grishchenko O.V., Korovay S.V. Pulmonary thromboembolism in obstetric practice. *News of medicine and pharmacy*. 2011;2(381):5–13. [Russian: Грищенко О.В., Коровой С.В. Тромбоэмболия легочной артерии в акушерской практике. *Новости медицины и фармации*. 2011;2(381):5–13]
35. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Thromboembolic Disease in Pregnancy and the Puerperium: Acute Management. Green-top Guideline №37b. -London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists;2015. - 32 p. [Av. at: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37a.pdf>]
36. Ministry of Health of the Russian Federation. Prevention of venous thromboembolic complications in obstetrics and gynecology. Clinical recommendations (treatment protocol). Letter N 15-4/10/2-3792 from 27 may 2014. [Russian: Министерство здравоохранения Российской Федерации. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в акушерстве и гинекологии. Клинические рекомендации (протокол лечения). Письмо №15-4/10/2-3792 от 27 мая 2014 г. Доступно на: [https://phlebology-sro.ru/upload/iblock/429/5\\_profilaktika-venoznykh-tromboembolicheskikh-oslozhneniy-v-akusherstve-i-ginekologii.pdf](https://phlebology-sro.ru/upload/iblock/429/5_profilaktika-venoznykh-tromboembolicheskikh-oslozhneniy-v-akusherstve-i-ginekologii.pdf)]
37. Serov V.N., Makatsaria A.D. Thrombotic and hemorrhagic complications in obstetrics. -M.: Medicine;1987. - 289 p. [Russian: Серов В.Н., Макацария А.Д. Тромботические и геморрагические осложнения в акушерстве. - М.: Медицина, 1987. - 289с. Доступно на: <https://akusher-lib.ru/wp-content/uploads/2018/04/Tromboticheskie-i-gemorragicheskie-oslozhneniya-v-akusherstve.pdf>]
38. Samama CM, Albaladejo P, Benhamou D, Bertin-Maghit M, Bruder N, Doublet JD et al. Venous thromboembolism prevention in surgery and obstetrics: clinical practice guidelines. *European Journal of Anaesthesiology*. 2006;23(2):95–116. DOI: 10.1017/S0265021505002164
39. Kharkevich O.N., Kurlovich I.V., Korshikova R.L. Management of pregnancy and childbirth in women with pulmonary embolism. *Medical news*. 2007;2(1):19–28. [Russian: Харкевич О.Н., Курлович И.В., Коршикова Р.Л. Ведение беременности и родов у женщин с тромбоэмболией легочной артерии. *Медицинские новости*. 2007;2(1):19–28]
40. Milford W, Chadha Y, Lust K. Use of a retrievable inferior vena cava filter in term pregnancy: Case report and review of literature. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2009;49(3):331–3. DOI: 10.1111/j.1479-828X.2009.01004.x
41. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *The Lancet*. 1999;353(9162):1386–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)07534-5
42. Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Gent M, Hirsh J, Burrows R, Keaton C et al. Safety of Withholding Heparin in Pregnant Women with a History of Venous Thromboembolism. Recurrence of Clot in This Pregnancy Study Group. *New England Journal of Medicine*. 2000;343(20):1439–44. DOI: 10.1056/NEJM200011163432002
43. De Stefano V, Rossi E, Paciaroni K, Leone G. Screening for inherited thrombophilia: indications and therapeutic implications. *Haematologica*. 2002;87(10):1095–108. PMID: 12368166
44. Salomon O, Apter S, Shaham D, Hiller N, Bar-Ziv J, Itzhak Y et al. Risk factors associated with postpartum ovarian vein thrombosis. *Thrombosis and Haemostasis*. 1999;82(3):1015–9. PMID: 10494756
45. Akinshina S.V., Makatsaria A.D., Bitsadze V.O., Stuleva N.S., Mashkova T.Y. Thrombophilia and thromboembolic complications associated with use of assistive reproductive technologies. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2014;8(2):89–96. [Russian: Акиншина С.В., Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Стулева Н.С., Машкова Т.Я. Тромбофилия и тромбоэмболические осложнения, связанные с использованием вспомогательных репродуктивных технологий. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2014;8(2):89–96]
46. Stuleva N.S., Khizroeva D.K., Mashkova T.Y., Abramyan G.R. Circulation of antiphospholipid antibodies and IVF failures. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2015;9(3):6–10. [Russian: Стулева Н.С., Хизроева Д.Х., Машкова Т.М., Абрамян Г.Р. Циркуляция антифосфолипидных антител и неудачи ЭКО. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2015;9(3):6–10]. DOI: 10.17749/2070-4968.2015.9.3.006-010
47. Chan W-S, Ginsberg JS. A review of upper extremity deep vein thrombosis in pregnancy: unmasking the ‘ART’ behind the clot. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2006;4(8):1673–7. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.02026.x
48. Rao AK, Chitkara U, Milki AA. Subclavian vein thrombosis following IVF and ovarian hyperstimulation: a case report. *Human Reproduction*. 2005;20(12):3307–12. DOI: 10.1093/humrep/dei235
49. Ou Y-C, Kao YL, Lai SL, Kung FT, Huang FJ, Chang SY et al. Thromboembolism after ovarian stimulation: successful management of a woman with superior sagittal sinus thrombosis after IVF and embryo transfer: Case report. *Human Reproduction*. 2003;18(11):2375–81. DOI: 10.1093/humrep/deg470
50. Nelson SM, Greer IA. The potential role of heparin in assisted conception. *Human Reproduction Update*. 2008;14(6):623–45. DOI: 10.1093/humupd/dmn031
51. da Silva APF, Mello L de A, Santos ERR dos, Paz ST, Cavalcanti CLB, Melo-Junior MR de. Histopathological and Digital Morphometrical Evaluation of Uterine Leiomyoma in Brazilian Women. *Obstetrics and Gynecology International*. 2016;2016:2968410. DOI: 10.1155/2016/2968410
52. Fernandes FLA, Dinardo CL, Terra-Filho M. Uterine myoma as a cause of iliac vein thrombosis and pulmonary embolism: common disease, rare complication. *Respirology Case Reports*. 2014;2(4):132–4. DOI: 10.1002/rcr2.79
53. Khademvatani K, Rezaei Y, Kerachian A, Seyyed-Mohammadzad MH, Eskandari R, Rostamzadeh A. Acute pulmonary embolism caused by enlarged uterine leiomyoma: A rare presentation. *American Journal of Case Reports*. 2014;15:300–3. DOI: 10.12659/AJCR.890607
54. Ovchinnikov Yu.V., Panfilov D.N., Zelenov M.V., Suvorov V.V., Popov A.V. Pulmonary thromboembolism in women using oral hormonal contraceptives. *Clinical Medicine*. 2015;93(10):58–66. [Russian: Овчинников Ю.В., Панфилов Д.Н., Зеленев М.В., Суворов В.В., Попов А.В. Тромбоэмболия легочной артерии у женщин, принимающих пероральные гормональные контрацептивы. *Клиническая медицина*. 2015;93(10):58–66]
55. Shilova A.N., Karpenko A.A., Karmadonova N.A., Starosotskaya M.V., Klevanets Yu.E. Features of the treatment of pulmonary embolism with hematogenous thrombophilia. *Angiology and Vascular Surgery*. 2013;19(3):71–4. [Russian: Шилова А.Н., Карпенко А.А., Карма-

- донова Н. А., Старосоская М. В., Клеванец Ю. Е. Особенности терапии ТЭЛА при гематогенной тромбофилии. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2013;19(3):71-4]
56. Dulíček P, Malý J, Pecka M, Beránek M, Čermáková E, Malý R. Venous Thromboembolism in Young Female While on Oral Contraceptives: High Frequency of Inherited Thrombophilia and Analysis of Thrombotic Events in 400 Czech Women. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2009;15(5):567-73. DOI: 10.1177/1076029608325544
57. Momot A.P., Taranenko I.A., Tsyvkin L.P. Evolution of ideas about thrombophilia and its role in human reproduction problems. *Obstetrics and Gynecology*. 2013;2:4-9. [Russian: Момот А.П., Тараненко И.А., Цывкина Л.П. Эволюция представлений о тромбофилии и ее роль в проблемах репродукции человека. *Акушерство и гинекология*. 2013;2:4-9]
58. Makatsaria A.D., Akinshina S.V. Thrombosis of unusual sites and thrombophilia. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2014;8(2):97-111. [Russian: Макацария А.Д., Акиншина С.В. Тромбозы редкой локализации и тромбофилия. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2014;8(2):97-111]
59. Maylyan E.A., Maylyan D.E. Molecular genetics fundamentals and women diseases genetic risk factors. *Medical Herald of the South of Russia*. 2016;1:33-40. [Russian: Майлян Э.А., Майлян Д.Э. Основы молекулярной генетики и генетические факторы риска заболеваний у женщин. *Медицинский вестник Юга России*. 2016;1:33-40]
60. Bitsadze V.O., Khizroeva D.Kh., Idrisova L.E., Abramyan R.R., Andreva M.D., Makatsariya A.D. Catastrophic antiphospholipid syndrome. Pathogenesis issues. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2015;9(2):32-53. [Russian: Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Идрисова Л.Э., Абрамян Р.Р., Андреева М.Д., Макацария А.Д. Катастрофический антифосфолипидный синдром. Вопросы патогенеза. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2015;9(2):32-53]. DOI: 10.17749/2070-4968.2015.9.2.032-053
61. Nicolaides AN, Fareed J, Kakkar AK, Comerota AJ, Goldhaber SZ, Hull R et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism--International Consensus Statement. *International Angiology*. 2013;32(2):111-260. PMID: 24402349
62. Lobastov K.V., Dementieva G.I., Laberko L.A. Current Insights on the Etiology and Pathogenesis of Venous Thrombosis: Virchow's Triad Revision. *Flebologia*. 2019;13(3):227-35. [Russian: Лобастов К.В., Деметиева Г.И., Лаберко Л.А. Современные представления об этиологии и патогенезе венозного тромбоза: переосмысление триады Вирхова. *Флебология*. 2019;13(3):227-35]. DOI: 10.17116/flebo201913031227
63. Heit JA, Sobell JL, Li H, Sommer SS. The incidence of venous thromboembolism among Factor V Leiden carriers: a community-based cohort study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2005;3(2):305-11. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2004.01117.x
64. Makatsaria A.D., Bitsadze V.O. Prevention of repeated pregnancy complications in conditions of thrombophilia. *Manual for Doctors*. -M.: Triada-X;2008. - 152 p. [Russian: Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Профилактика повторных осложнений беременности в условиях тромбофилии. Руководство для врачей. - М.: Триада-X, 2008. -152с]. ISBN 5-824-0142-2
65. Veropotvelyan P.N., Tsehmistrenko I.S., Narytnik T.T., Goruk P.S., Shutenko T.V. The use of hormonal contraception and the risk of thrombotic events. *Medical aspects of women's health*. 2016;8(105):12-21. [Russian: Веропотвелян П.Н., Цехмистренко И.С., Нарытник Т.Т., Горук П.С., Шутенко Т.В. Применение гормональной контрацепции и риск тромботических осложнений. *Медицинские аспекты здоровья женщин*. 2016;8(105):12-21]
66. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J. Venous Thromboembolism, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy. *Chest*. 2008;133(6):844S-886S. DOI: 10.1378/chest.08-0761
67. Birs M.H. Manual of Medicine. Diagnosis and treatment. Trans. from english ed. Chuchalin A.G. 2nd ed. -M.: Litterra;2011. - 3744 p. [Russian: Бирс М.Х. Руководство по медицине. Диагностика и лечение. Пер. с англ. под ред. Чучалина А.Г. 2-е изд. - М.: Литтерра, 2011. - 3744с]. ISBN 978-5-904090-37-1
68. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5th edition. -Geneva: WHO;2015. - 276 p. ISBN 978-92-4-154915-8
69. Saghazadeh A, Rezaei N. Inflammation as a cause of venous thromboembolism. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2016;99:272-85. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2016.01.007
70. Vasil'tseva O.Ya., Vorozhtsova I.N., Karpov R.S. Venous thromboembolism: versatility of risk factors. *The Doctor*. 2014;8:5-9. [Russian: Васьильцева О.Я., Ворожцова И.Н., Карпов Р.С. Венозная тромбоэмболия. Многогранность факторов риска. *Врач*. 2014;8:5-9]
71. Prilepskaya V.N., Serov V.N., Nazarova N.M. Guide to contraception. 4th edition. -M.: MEDpress-inform;2017. - 463 p. [Russian: Прилепская В.Н., Серов В.Н., Назарова Н.М. Руководство по контрацепции. 4-е изд. - М.: МЕДпресс-информ, 2017. - 463с]. ISBN 978-5-00030-504-1
72. Hugon-Rodin J, Gompel A, Plu-Bureau G. Epidemiology of hormonal contraceptives-related venous thromboembolism. *European Journal of Endocrinology*. 2014;171(6):R221-30. DOI: 10.1530/EJE-14-0527
73. Quist-Paulsen P, Naess IA, Cannegieter SC, Romundstad PR, Christiansen SC, Rosendaal FR et al. Arterial cardiovascular risk factors and venous thrombosis: results from a population-based, prospective study (the HUNT 2). *Haematologica*. 2010;95(1):119-25. DOI: 10.3324/haematol.2009.011866
74. Shishkova V.N. H. Шишкова. Pitfalls of modern contraception: focus on the risk of thrombosis and metabolic disorders. *Zemsky doctor*. 2012;3(14):5-11. [Russian: Шишкова В.Н. Подводные камни современной контрацепции: фокус на риск тромбозов и метаболические нарушения. *Земский врач*. 2012;3(14):5-11]
75. Vorob'ev A.V., Zimovina U.V., Kvikviniya I.Z. Hormone replacement therapy and prevention of thrombotic complications. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2014;8(2):27-33. [Russian: Воробьев А.В., Зимовина У.В., Квиквиния И.З. Заместительная гормональная терапия и профилактика тромботических осложнений. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2014;8(2):27-33]
76. Canonico M, Plu-Bureau G, O'Sullivan MJ, Stefanick ML, Cochrane B, Scarabin P-Y et al. Age at menopause, reproductive history, and venous thromboembolism risk among postmenopausal women: the Women's Health Initiative hormone therapy clinical trials. *Menopause*. 2014;21(3):214-20. DOI: 10.1097/GME.0b013e31829752e0
77. Shishkova V.N., Remennik A.Yu., Zotova L.I. Development of main disturbances of hemostasis in patients with obesity. *Kardiologiya*. 2012;52(2):59-64. [Russian: Шишкова В.Н., Ременник А.Ю., Зотова Л.И. Развитие основных нарушений гемостаза у пациентов с ожирением. *Кардиология*. 2012;52(2):59-64]
78. Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Butrova S.A. Adipose tissue as an endocrine organ. *Obesity and Metabolism*. 2006;3(1):6-13. [Russian: Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Бутрова С.А. Жировая ткань как эндокринный орган. *Ожирение и метаболизм*. 2006;3(1):6-13]
79. Fadeenko G.D., Maslyayeva L.V. Obesity as a problem of clinical medicine. *Medicines of Ukraine*. 2009;6(132):31-7. [Russian: Фадеев Г.Д., Масляева Л.В. Ожирение как проблема клинической медицины. *Ліки України*. 2009;132(6):31-7. Доступно на: [http://www.health-medix.com/articles/liki\\_ukr/2009-08-23/Fadeenko.pdf](http://www.health-medix.com/articles/liki_ukr/2009-08-23/Fadeenko.pdf)]
80. Drapkina O.M., Korneeva O.N., Drapkina Yu.S. Epicardial fat: a striker or a spare? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013;9(3):287-91. [Russian: Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Драпкина Ю.С. Эпикардиальный жир: нападающий или запасной? Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013;9(3):287-91]. DOI: 10.20996/1819-6446-2013-9-3-287-291
81. Brytkova Ya.V., Stryuk R.I. The course of pregnancy in women with arterial hypertension. *Kardiologiya*. 2017;57(1):65-70. [Russian: Брыткова Я.В., Стрюк Р.И. Особенности течения беременности у женщин с артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2017;57(1):65-70]
82. Falkovskaya A.Yu., Mordovin V.F., Pekarskiy S.E., Baev A.E., Semke G.V., Ripp T.M. et al. Transcatheter renal denervation in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus beneficial effects beyond blood pressure reduction. *Arterial Hypertension*.

- 2014;20(2):107–12. [Russian: Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Баев А.Е., Семке Г.В., Рипп Т.М. и др. Дополнительные благоприятные эффекты симпатической денервации почек при лечении резистентной артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2-го типа. Артериальная гипертензия. 2014;20(2):107–12]
83. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JJ et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(5):496–520. DOI: 10.1200/JCO.19.01461
84. Gomes MPV, Deitcher SR. Diagnosis of venous thromboembolic disease in cancer patients. *Oncology (Williston Park, N.Y.)*. 2003;17(1):126–44. PMID: 12599936
85. Parker A, Peterson E, Lee AYY, de Wit C, Carrier M, Polley G et al. Risk stratification for the development of venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2018;16(7):1321–6. DOI: 10.1111/jth.14139
86. Karnabeda O.A. Venous thromboembolism in patients with cancer. *Clinical oncology*. 2012;5(1):109–14. [Russian: Карнабеда О.А. Венозная тромбоэмболия у пациентов с онкопатологией. Клиническая онкология. 2012;5(1):109–14. Доступно на: <https://www.clinaloncology.com.ua/wp/wp-content/uploads/2012/03/99.pdf>]
87. Kuznetsov M.R., Reshetov I.V., Orlov B.B., Khotinsky A.A., Atayan A.A., Shchedrina M.A. Predictors of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Kardiologiya*. 2018;58(12):60–5. [Russian: Кузнецов М.Р., Решетов И.В., Орлов Б.Б., Хотинский А.А., Атаян А.А., Щедрина М.А. Предикторы развития хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. Кардиология. 2018;58(12):60–5]. DOI: 10.18087/cardio.2018.12.10206
88. Edemskiy A.G., Ivanov S.N., Kliver E.N., Novikova N.V., Galstyan M.G., Sevastyanov A.V. et al. Patient's way from acute pulmonary embolism to chronic thromboembolic pulmonary hypertension: diagnostic and treatment options. *Therapeutic Archive*. 2019;91(8):108–14. [Russian: Едемский А.Г., Иванов С.Н., Кливер Е.Н., Новикова Н.В., Галстян М.Г., Севастьянов А.В. и др. Путь пациента от острой тромбоэмболии легочной артерии до хронической тромбоэмболической легочной гипертензии: вопросы диагностики и лечения. Терапевтический архив. 2019;91(8):108–14]. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000316
89. Chazova I.E., Arkhipova O.A., Martynyuk T.V. Pulmonary arterial hypertension in Russia: six-year observation analysis of the National Registry. *Therapeutic Archive*. 2019;91(1):25–31. [Russian: Чазова И.Е., Архипова О.А., Мартынюк Т.В. Легочная артериальная гипертензия в России: анализ шестилетнего наблюдения по данным Национального регистра. Терапевтический архив. 2019;91(1):25–31]. DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000024
90. Vasil'tseva O.Ya., Vorozhtsova I.N., Selivanova I.Kh., Gorlova A.A., Karpov R.S. Pulmonary embolism: does routing determine prognosis? *Cardiology. News. Opinions. Training*. 2017;4(15):61–5. [Russian: Васильцева О.Я., Ворожцова И.Н., Селиванова И.Х., Горлова А.А., Карпов Р.С. Тромбоэмболия легочной артерии: маршрутизация определяет прогноз? Кардиология. Новости. Мнения. Обучение. 2017;4(15):61–5]