Переводная статья

DOI: 10.32415/jscientia_2026_12_3_54-80
EDN: DXSBIW

Сердечно-сосудистые осложнения беременности (перевод на русский язык)

Ицзюнь Ян [1], Дженнифер Льюи [1], Золтан Арани [1]

[1] Медицинская школа имени Перельмана Университета Пенсильвании, Филадельфия, США

Переводчик: Р. М. Колаян [2]

Редактор перевода: И. Ю. Пчелин [2]

[2] Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

✉ Золтан Арани — zarany@pennmedicine.upenn.edu

Сердечно-сосудистая система матери претерпевает значительные изменения в ответ на нагрузки, обусловленные беременностью. Хотя в большинстве случаев эти изменения носят временный характер и хорошо переносятся, в ряде ситуаций они могут приводить к осложнениям, включая кардиомиопатию, ишемическую болезнь сердца и гипертоническую болезнь. Несмотря на растущее число доклинических моделей, используемых для изучения данных заболеваний, специфические методы лечения этих осложнений беременности отсутствуют. С учётом роста материнской смертности в США особую значимость приобретает понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе развития изменений сердечно-сосудистой системы при беременности, а также патологии, которая может развиваться при этом.

ОРИГИНАЛ СТАТЬИ: Yang Y, Lewey J, Arany Z. Cardiovascular complications of pregnancy. *J Clin Invest*. **2026**;136(1):e198808. DOI: 10.1172/JCI198808.

Статья переведена на русский язык и опубликована согласно условиям лицензии Creative Commons Attribution (CC BY 4.0).

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Ян И, Льюи Д, Арани З. Сердечно-сосудистые осложнения беременности (перевод на русский язык). *Juvenis Scientia*. **2026**;12(3):54-80. DOI: 10.32415/jscientia_2026_12_3_54-80. EDN: DXSBIW.

Эта статья доступна по лицензии Creative Commons «Attribution» («Атрибуция») 4.0 Всемирная
© Yijun Yang, Jennifer Lewey, Zoltan Arany, 2026

Translated article

DOI: 10.32415/jscientia_2026_12_3_54-80
EDN: DXSBIW

Cardiovascular complications of pregnancy (Russian Translation)

Yijun Yang [1], Jennifer Lewey [1], Zoltan Arany [1]

[1] University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania, USA

Translator: Rita M. Kolayan [2]

Editor: Ivan Yu. Pchelin [2]

[2] Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

✉ Zoltan Arany — zarany@pennmedicine.upenn.edu

The maternal cardiovascular system undergoes dramatic remodeling in response to the stresses of pregnancy. Although in most cases these changes are temporary and well tolerated, in others they can give rise to complications, including cardiomyopathy, coronary artery disease, and hypertensive cardiovascular disease. Despite an increasing number of preclinical models to study these diseases, specific treatments for any of these pregnancy complications are lacking. As the maternal mortality rate is rising in the United States, it is critical to understand the molecular mechanisms driving cardiovascular changes during pregnancy, and the pathology that can result.

ORIGINAL ARTICLE: Yang Y, Lewey J, Arany Z. Cardiovascular complications of pregnancy. *J Clin Invest*. **2026**;136(1):e198808. DOI: 10.1172/JCI198808.

The article was translated into Russian and published under the terms of the Creative Commons Attribution (CC BY 4.0) license.

FOR CITATION: Yang Y, Lewey J, Arany Z. Cardiovascular complications of pregnancy (Russian Translation). *Juvenis Scientia*. **2026**;12(3):54-80. DOI: 10.32415/jscientia_2026_12_3_54-80.

This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
© Yijun Yang, Jennifer Lewey, Zoltan Arany, 2026

ВВЕДЕНИЕ

Беременность сопровождается рядом физиологических изменений, направленных на обеспечение роста плода при сохранении гомеостаза матери. Сердце матери подвергается физиологической перестройке, позволяющей справляться с увеличением объёма циркулирующей крови и сердечного выброса [1–7]. При этом толщина миокарда и масса сердца увеличиваются параллельно, без признаков выраженной дисфункции сердца [2–5, 8]. Помимо значительных гемодинамических изменений, беременность также сопровождается многочисленными гормональными изменениями и метаболической адаптацией. В то время как у большинства здоровых женщин эти изменения протекают без осложнений, у некоторых беременность может сопровождаться манифестацией или усугублением ранее существующих сердечно-сосудистых заболеваний, что обусловливает существенное количество случаев материнской заболеваемости и смертности.

За последние десятилетия зарегистрированный показатель материнской смертности (МС) в США неуклонно возрастает [9], в отличие от наблюдаемого в других странах с высоким уровнем дохода снижения показателей [10, 11]. Частично этот кажущийся рост МС в США с начала 2000-х годов может быть обусловлен изменениями в методологии учёта, в частности с введением отметки «беременность» в свидетельствах о смерти [12], что повышает выявляемость материнских смертей, особенно косвенно связанных с акушерскими причинами [13]. Тем не менее, в период с 2018 по 2022 годы, после повсеместного внедрения данной отметки, показатель материнской смертности в США продолжал расти с 17,4 до 22,3 случаев на 100 000 родов, с временным пиком до 32,9 случаев смертей на 100 000 родов в 2021 году, вероятно отчасти связанным с пандемией COVID-19 [14]. Следует отметить, что показатель МС учитывает случаи материнской смертности во время беременности и в течение 42 дней после родов, тогда как большинство смертей, связанных с беременностью, происходит в период от 42 дней до 1 года послеродового периода [15]. Уровень МС в США также характеризуется значительными различиями в зависимости от расовой и этнической принадлежности, социально-экономического статуса и географического положения. У нелатиноамериканских афроамериканок и женщин из числа коренных американцев/коренных жителей Аляски уровень материнской смертности как минимум в два раза выше, чем у нелатиноамериканских белых женщин [16]. Сердечно-сосудистые заболевания, в том числе кардиомиопатия, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь и врождённые пороки сердца, являются ведущей причиной смертности, связанной с беременностью и непосредственно обусловленной её осложнениями, особенно среди афроамериканских женщин [15, 16]. Важно отметить, что осложнения беременности, такие как преэклампсия и гестационная артериальная гипертензия, также тесно связаны с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний в долгосрочной перспективе [17–21]. Эти факты подчеркивают острую необходимость более глубокого понимания сердечно-сосудистых осложнений, возникающих во время беременности.

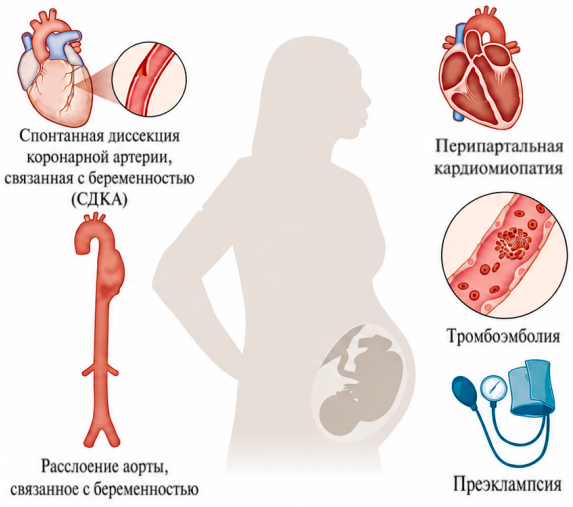

Рис. 1. *Сердечно-сосудистые осложнения беременности. Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной материнской смертности в США.*

В данном обзоре рассматриваются физиологические нагрузки, возникающие во время беременности, включая гемодинамические, метаболические, сосудистые, гематологические и почечные адаптационные процессы. Мы также обобщаем информацию о наиболее распространенных острых сердечно-сосудистых осложнениях, возникающих в ответ на физиологические нагрузки при беременности, таких как преэклампсия, перипартальная кардиомиопатия, ассоциированное с беременностью расслоение аорты, тромбоэмболия и ассоциированная с беременностью спонтанная диссекция коронарных артерий (СДКА) (*рис. 1*), и рассматриваем современные представления об их патофизиологии (*табл. 1*). Врождённые пороки сердца и другие предшествующие сердечно-сосудистые заболевания, такие как аритмии, клапанные пороки и хроническая артериальная гипертензия, также вносят вклад в сердечно-сосудистую заболеваемость во время беременности, однако эти предсуществующие состояния выходят за рамки данного обсуждения и детально рассматриваются в других обзорных работах [22–25].

Физиология изменений сердечно-сосудистой системы во время беременности

Гемодинамические изменения. Гемодинамические изменения, происходящие у женщины во время беременности, хорошо изучены. Повышенная гемодинамическая нагрузка развивается на ранних сроках беременности и достигает пика примерно на 32-й неделе беременности. Объём плазмы крови увеличивается на 40%, при этом объём эритроцитов растет в меньшей степени, что приводит к увеличению общего объёма крови [26–29]. Одновременно с этим системное сосудистое сопротивление (ССС) начинает снижаться с ранних сроков беременности [5, 8, 30, 31], а артериальное давление незначительно понижается, как правило, примерно на 5–8 мм рт. ст. [32–34]. Регуляция ССС и артериального давления во время беременности является сложным процессом. Вазодилатация частично обусловлена изменением при беременности уровня гормонов, таких как релаксин, прогестерон и эстрогены [33, 35]. В то же время активируется также ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), способствующая увеличению объёма циркулирующей крови и сужению сосудов, что сопровождается повышением уровней ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), ангиотензина II, АПФ2 и ангиотензина 1–7 [36]. Однако одновременно возникает и резистентность к этим вазоконстрикторным стимулам, отчасти из-за развития нечувствительности к ангиотензину II [37–39] и благодаря вазодилататорной оси АПФ II / ангиотензин 1–7 системы РААС [40]. Таким образом, в целом активация РААС способствует задержке натрия и жидкости и увеличению

Таблица 1

Сердечно-сосудистые осложнения в течение беременности

Осложнения	Заболеваемость	Тяжесть	Генетическая предрасположенность	Модели на животных
Артериальная гипертензия во время беременности [95, 156–161]	1 на 25 беременностей	Артериальная гипертензия беременных является третьей по частоте причиной материнской смертности во всем мире, ассоциированной с неблагоприятными исходами для матери и повышенным риском внутриутробной гибели плода, задержки роста плода и отслойки плаценты.	Гены, ассоциированные с артериальной гипертензией (ген белка типа «цинковый палец» *ZNF* [20q13]); гены, связанные с ИМТ (*FTO* [16q12]); гены, связанные с ангиогенезом (*FLT1* [13q12]); гены сигнального пути натрийуретического пептида (*NPPA, NPR3, FURIN*); другие гены (*MECOM, FGF5*).	См. таблицу 2

Осложнения	Заболеваемость	Тяжесть	Генетическая предрасположенность	Модели на животных
Перипартальная кардиомиопатия (ППКМ) [118, 162–167]	1 случай на 2000 родов во всем мире.	Является причиной 60% случаев кардиогенного шока во время беременности или в раннем послеродовом периоде; по данным некоторых исследований летальность достигает 25%, общая вероятность летального исхода ~5%.	У 10% пациентов с ППКМ обнаруживаются укороченные варианты генов *TTN*, *FLNC*, *DSP* и *BAG3*; генетическая предрасположенность к этому заболеванию совпадает с предрасположенностью к дилатационной кардиомиопатии.	Модели «двух ударов» (сердечный и сосудисто-гормональный): нокаут (knockout) кардиоспецифических Stat3 или PGC-1α; модель генетической предрасположенности: нокин (knockin) с укороченными вариантами гена *TTN*; модель миокардита: инфицирование вирусом энцефаломиокардита; модели апоптоза кардиомиоцитов: трансгенные модели HSPB6, Gα Q.
Спонтанная диссекция коронарной артерии, связанная с беременностью [123, 127, 128, 168–171]	Примерно 1,81 случая на 100 000 беременностей.	У пациенток развиваются инфаркт миокарда (85,5%), кардиогенный шок и фибрилляция желудочков; уровень внутрибольничной летальности составляет 4%.	Варианты генов фибриллярного коллагена (*COL3A1*, *COL4A1* и др.), белка, связанного с актиновыми филаментами (*AFAP1*) в хромосоме 4q16.1; другие варианты (*PKD1*, *SMAD2*, *TGFB2*, *TLN1*).	Мыши с дефицитом генов коллагена (гаплонедостаточностью по *Col3a1* или *Col5a1*).
Расслоение аорты (РА), связанное с беременностью [137, 138, 140–142, 172, 173]	Примерно 0,55–1,45 случаев на 100 000 беременностей.	Считается третьей по частоте причиной материнской сердечно-сосудистой смертности. Показатели летальности от РА, связанного с беременностью, варьируют в разных исследованиях (от 3% до 23,5%).	Отсутствуют прямые данные относительно предрасположенности к РА у беременных. Варианты генов, связанных с наследственной патологией грудной части аорты (таких как *ACTA2*, *LOX*, *PRKG1*, *FBN1*, *COL3A1*), вероятно, способствуют развитию РА, связанного с беременностью.	У мышей с дефицитом фибриллина-1 (*Fbn1mgR/mgR*) развивается синдром Марфана и наблюдается спонтанная смерть после родов; у мышей с гаплонедостаточностью *Col3a1* (*Col3a1G290S/+*) развивается синдром Элерса-Данлоса и наблюдается спонтанная смерть после родов.
Тромбоэмболия во время беременности [75, 174–176]	2 случая на 1000 родов; в послеродовом периоде показатель ещё выше.	Причина 1,1 случая смерти на 100000 родов и 10% материнской смертности.	Тромбоэмболия во время беременности обусловлена множеством факторов. Женщины с наследственной тромбофилией (мутацией V фактора Лейдена, мутацией гена протромбина, мутацией тромбомодулина) и аутоиммунными заболеваниями подвержены более высокому риску выкидыша и послеродовой венозной тромбоэмболии (ВТЭ).	У мышей с мутацией V фактора Лейдена не наблюдалось выкидышей или задержки роста плода; у мышей с мутациями тромбомодулина отмечалась эмбриональная летальность. Отсутствуют генетические модели для других форм тромбоэмболии, таких как тромбоэмболии при тромбозе глубоких вен и легочная эмболия, возникающая во время беременности.

объёма плазмы крови при сохранении относительно низкого ССС и артериального давления. Последующее увеличение преднагрузки на сердце и снижение постнагрузки, наряду с одновременным повышением частоты сердечных сокращений у матери, приводит к увеличению ударного объёма на 15–30% и сердечного выброса (СВ) на 20–50%, с величины около 4 л/мин до 6 л/мин [1–8, 30, 41, 42]. Кровоток в маточной артерии достигает примерно 800 мл/мин к сроку родов [43], что составляет около 10% от общего материнского сердечного выброса и примерно 40% от увеличения сердечного выброса во время беременности. Остальное увеличение СВ, вероятно, распределяется по другим органам матери. Этот факт подчеркивает, что беременность вызывает системные адаптивные изменения кровообращения, выходящие за пределы маточно-плацентарного комплекса. Монохориальная беременность двойней приводит к более высокому материнскому сердечному выбросу, пик которого приходится на более ранний период второго триместра и, вероятно, обусловлен ускоренным ростом плаценты, однако, что интересно, при дихориальной беременности двойней наблюдается более постепенное увеличение СВ, схожее с одноплодными беременностями [44, 45].

Структурные адаптационные изменения сердца. В ответ на объемную перегрузку масса левого желудочка (ЛЖ) увеличивается на 10–40% [7, 8, 46, 47], также наблюдается увеличение конечного диастолического и конечного систолического объемов камеры ЛЖ и толщины его стенки, что соответствует фенотипу эксцентрической гипертрофии [8]. Исследования на животных показывают, что гипертрофия ЛЖ во время беременности не сопровождается гипертрофией поперечного сечения кардиомиоцитов, накоплением фибротических изменений или активацией фетальных генов, что отличает ее от патологической гипертрофии, вызванной другими факторами [48–50]. Функция сердца во время беременности была охарактеризована как в исследованиях на людях [2–4, 8, 51, 52], так и на моделях животных [48, 50, 53, 54], причем в обоих случаях результаты были вариабельными. В исследованиях с серийной эхокардиографией, проводимой на протяжении всей беременности, получены противоречивые результаты по традиционным показателям функции сердца, таким как фракция выброса, фракция укорочения, скорость укорочения окружных волокон (VcFc) и соотношение E/A. В то время как в одних исследованиях не отмечается значимых изменений систолической функции во время беременности [3, 8, 42], в других указывается на незначительное снижение сократимости сердца [2, 4, 36, 46, 48]. Кроме того, в нескольких исследованиях наблюдалась диастолическая дисфункция ЛЖ и нарушение расслабления миокарда на поздних сроках беременности, которые улучшаются в послеродовом периоде [2, 46, 47]. Эхокардиография с использованием метода speckle tracking, оценивающая субклинические изменения функции ЛЖ, демонстрирует преходящее снижение деформации (деформационного коэффициента) ЛЖ на поздних сроках беременности [8]. Несмотря на эти различия, общий вывод заключается в том, что в целом функция сердца во время беременности остается в пределах нормы. У женщин с протекающей без осложнений беременностью изменения гемодинамических показателей и структур сердца, связанные с беременностью, возвращаются к значениям до беременности уже через 8 недель после родов [4, 41, 46]. Однако полученные в последнее время данные небольших клинических исследований свидетельствуют о том, что при беременности с предсуществующими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, такими как ожирение, существует более высокая вероятность сохранения малозаметной диастолической дисфункции сердца и нарушения деформации миокарда [55, 56]. Для подтверждения этих выводов необходимы более масштабные и тщательно контролируемые исследования.

Метаболизм. Беременность сопровождается глубокими системными метаболическими изменениями, направленными на удовлетворение растущих потребностей плода, что влияет на уровень различных метаболитов, включая липопротеины, жирные кислоты, аминокислоты и глюкозу [57]. Эти метаболические адаптационные изменения носят динамический характер, варьируя в зависимости от триместра беременности и различных

органов матери. Ранний период беременности считается анаболической стадией, которая постепенно переходит в преимущественно катаболическое состояние в поздние сроки беременности [1, 58]. Одним из основных метаболических изменений во время беременности является развитие инсулинорезистентности. Несмотря на эту инсулинорезистентность, к третьему триместру уровень глюкозы в крови матери снижается, что отражает значительное потребление глюкозы плодом [58, 59]. Повышенная инсулинорезистентность также приводит к усилению липолиза в жировой ткани, что ведет к повышению уровней триглицеридов, холестерина ЛПНП и ЛПВП в материнском кровотоке [57, 58, 60, 61], которые достигают пика и могут достигать атерогенных уровней на поздних сроках беременности [62]. В сердце матери во время беременности происходит переключение источника энергии с глюкозы на жирные кислоты, что в значительной степени продемонстрировано на моделях грызунов [63–65]. Этот метаболический переход зависит от PDK4 и регулируется такими гормонами, как прогестерон и FGF21 [66, 67]. Метаболическая перестройка сердца начинается уже в первом триместре и продолжается на протяжении всей беременности [68]. Хотя в норме сердце может использовать широкий спектр субстратов для удовлетворения своих высоких метаболических потребностей, во время беременности предпочтение отдается жирным кислотам, что может снижать энергетическую эффективность сердца и повышать его уязвимость к патологическим воздействиям.

Гематологические, сосудистые и почечные адаптационные изменения. Помимо усиления эритропоэза, беременность также приводит к гиперкоагуляционному состоянию, начинающемуся в первом триместре, при котором наблюдается значительное повышение концентрации и активности прокоагулянтных факторов, таких как факторы V, VII, VIII, X, фактор фон Виллебранда и фибриноген, а также снижением активности антикоагулянтов, таких как антитромбин, фибринолизин и белок S [69, 70]. Этот протромботический сдвиг в значительной степени обусловлен резким повышением уровней эстрогенов и прогестерона, которые регулируют синтез прокоагулянтных факторов в печени. Плацента также оказывает антифибринолитическое влияние, продуцируя и секретируя из трофобласта в материнский кровоток антифибринолитические белки, такие как ингибиторы активатора плазминогена 1 и 2 [71, 72]. В то же время плацента в первом триместре создает локальную профибринолитическую среду за счет экспрессии тканевого активатора плазминогена, активированного протеина С и других медиаторов [73, 74], которые, вероятно, важны для роста плаценты, но не распространяются за ее пределы. Этот динамический баланс между профибринолитическим и антифибринолитическим влиянием на протяжении беременности способствует обеспечению адекватного маточно-плацентарного кровотока, предотвращая при этом чрезмерное кровотечение во время родов. Однако эти адаптационные изменения также могут привести к повышенному риску связанных с беременностью тромбоэмболических осложнений [75, 76].

Помимо изменений системного сосудистого сопротивления и активации РААС, которые обсуждались выше, беременность также приводит к дополнительным адаптационным изменениям сосудов, в первую очередь к ангиогенезу. Ангиогенез в матке особенно интенсивен во время имплантации и развития плаценты, что приводит к резкому снижению сосудистого сопротивления в маточно-плацентарном кровообращении и, таким образом, к перенаправлению крови в матку и плаценту. Связанный с беременностью ангиогенез также происходит в сердце матери [49, 77], где увеличение плотности сосудов может способствовать адаптации к гипертрофии сердца и повышенной нагрузке.

На протяжении всей беременности снижение сосудистого сопротивления в почках приводит к увеличению почечного кровотока на 75% и скорости клубочковой фильтрации на 40–50% [78, 79]. Нарушается также канальцевая реабсорбция продуктов обмена и питательных веществ, что приводит к глюкозурии, протеинурии и снижению уровня натрия в сыворотке [79–81]. Помимо гидронефроза, беременность вызывает увеличе-

ние объема почечной ткани [82], и оба этих фактора способствуют увеличению размера почек. Исследования на животных также продемонстрировали увеличение массы почек во время беременности, однако знания о связанных с этим структурных изменениях и молекулярных механизмах остаются ограниченными. Одно из исследований выявило увеличение доли капсулы Боумена в корковом веществе почки на ранних и средних сроках беременности [83]. Другое исследование показало, что структурные изменения, происходящие в почках на поздних сроках беременности (16-й день беременности у мышей), наиболее выражены в мозговом слое почки, при этом наблюдается увеличение количества интерстициальных клеток и пролиферация клеток в клубочках [84]. Необходимы дальнейшие исследования для более точной характеристики структурных изменений и молекулярных механизмов, лежащих в основе вызванных беременностью адаптационных процессов в почках.

Эти физиологические системные адаптационные изменения при беременности необходимы для поддержания нормальной функции материнского организма и обеспечения развития плода. Однако глубокие и сложные изменения гормонального фона, гемодинамики, метаболизма, системы крови и сосудистой системы во время беременности также повышают риск развития связанных с беременностью осложнений. Важно отметить, что эти осложнения часто возникают в результате нарушений в нескольких системах, а не в одном отдельном механизме, что отражает комплексный характер физиологии беременности. Хотя вклад отдельных факторов в возникновение заболеваний остается неопределенным, некоторые клинические группы, включая женщин с многоплодной беременностью, беременных старшего возраста и женщин с предсуществующим сердечно-сосудистым риском, предсказуемо более уязвимы. Конкретные механизмы, связывающие физиологические изменения с неблагоприятными исходами, а также группы, подверженные наибольшему риску, остаются не до конца понятными и представляют собой значительные пробелы в современных знаниях, которые описаны ниже.

Сердечно-сосудистые осложнения беременности

Преэклампсия и гестационная артериальная гипертензия. Преэклампсия и гестационная артериальная гипертензия (ГАГ) представляют собой формы впервые возникшей гипертензии, развивающиеся после 20-й недели беременности и противоречащие нормальной тенденции к снижению артериального давления в начале беременности. Преэклампсия отличается от ГАГ наличием протеинурии или других признаков поражения органов-мишеней, таких как отек легких, тромбоцитопения или нарушение функции печени [85]. Неясно, имеют ли преэклампсия и ГАГ одну и ту же этиологию [86], хотя оба состояния связаны с схожими факторами риска, включая ожирение, многоплодную беременность и наличие в анамнезе предыдущих беременностей с преэклампсией.

Преэклампсия встречается в 3–8% всех беременностей, и её распространённость растёт [87]. Женщины, у которых развивается преэклампсия, подвержены более высокому риску материнской смертности, тяжёлых осложнений беременности, преждевременных родов, задержки развития плода, а также внутриутробной и неонатальной смертности [88]. Большинство случаев преэклампсии диагностируется ближе к сроку родов (≥37 недель беременности); меньшая доля случаев, диагностированных на более ранних сроках, связана с более тяжёлыми неблагоприятными исходами для матери и плода. К тяжелым формам преэклампсии относятся HELLP-синдром, характеризующийся гемолизом, повышенным уровнем печеночных ферментов и низким уровнем тромбоцитов, а также эклампсия, диагностируемая на фоне судорожного синдрома. Примечательно, что эклампсия может возникнуть до развития гипертензии или других признаков преэклампсии. Многоплодная беременность связана с более ранним началом и более тяжелыми проявлениями преэклампсии, чем одноплодная беременность [89].

Патогенез преэклампсии на сроке до 37 недель беременности и у женщин с доношенной беременностью до сих пор до конца не изучен, однако считается, что ключевую роль в инициации данной патологии играет плацента. Современные пред-

ставления о механизмах преэклампсии включают нарушения как со стороны матери, так и со стороны плода, при центральной роли дисфункции синцитиотрофобласта (СТБ) плаценты — основной области взаимодействия между материнским и плацентарным кровообращением [90]. В соответствии с «двухстадийной» моделью преэклампсии, на первой стадии происходит стресс СТБ, при котором в материнский кровоток аномально секретируются провоспалительные цитокины, активные формы кислорода и антиангиогенные факторы (такие как растворимая Fms-подобная тирозинкиназа-1 [sFLT-1]) [91]. Эти факторы приводят к второй стадии — материнской дезадаптации, характеризующейся системным воспалением, нарушением вазодилатации и эндотелиальной дисфункцией [88, 90]. Примечательно, что механизмы развития преэклампсии, вероятно, различаются при возникновении на сроке доношенной беременности и на более ранних сроках, что отражается в отличиях морфологических изменений плаценты [92]. Преэклампсия при недоношенной беременности характеризуется нарушением плацентации, приводящим к нарушению кровоснабжения плаценты, что вызывает дисфункцию СТБ. Напротив, преэклампсия при доношенной беременности сопровождается меньшими морфологическими изменениями плаценты [93]. Предполагаемые механизмы преэклампсии при доношенной беременности включают: (а) несоответствие роста плаценты функциональным возможностям матки на поздних сроках беременности, что приводит к стрессовым состояниям СТБ (плацентарный механизм); (б) наличие предшествующих сердечно-сосудистых факторов риска, таких как ожирение или генетическая предрасположенность беременной к артериальной гипертензии (либо уже имеющаяся артериальная гипертензия), способствующих развитию преэклампсии даже при морфологически нормальной плаценте (материнский механизм) [94, 95]. Однако остается неясным, каким образом такие факторы риска, как ожирение и хроническая артериальная гипертензия, интегрируются в существующие модели патогенеза, в том числе реализуется ли их влияние посредством увеличения гемодинамической нагрузки.

Прием аспирина (ацетилсалициловой кислоты) в низких дозах на сегодняшний день является единственным широко рекомендованным фармакологическим методом профилактики преэклампсии у женщин из группы высокого риска [34]. Клинические исследования показали, что прием аспирина, начатый до 16-й недели беременности, снижает частоту развития ранней преэклампсии и связанных с ней неблагоприятных исходов [96], вероятно, за счет воздействия на баланс простациклина и тромбоксанов и их последующего влияния на плацентацию, ангиогенез и воспалительные процессы. Тем не менее, профилактика аспирином не полностью устраняет риск, особенно в отношении поздней формы преэклампсии. Постоянная разработка и усовершенствование моделей на животных имеет решающее значение для изучения патогенетических механизмов и поиска дополнительных терапевтических мишеней. Однако сложность и гетерогенность преэклампсии затрудняют создание надежной модели на животных, полностью воспроизводящей данную патологию. В *таблице 2* представлены валидированные модели на животных, используемые в настоящее время для изучения патофизиологии преэклампсии.

Таким образом, различные модели на животных вносят значительный вклад в понимание рассматриваемых патологических состояний, включая их патофизиологию, выявление прогностических биомаркеров, разработку новых методов лечения и оценку долгосрочных сердечно-сосудистых эффектов. Однако ни одна из существующих моделей на животных не воспроизводит в полной мере преэклампсию у человека. Модели имеют ряд ограничений: (а) при использовании лишь немногих моделей на животных развиваются тяжелые клинические проявления, такие как HELLP-синдром и эклампсия [97, 98]; (б) у используемых модельных животных, например грызунов, имеются существенные отличия в анатомии репродуктивной системы и физиологии беременности, включая более поверхностную плацентацию по сравнению с человеком или отсутствие экспрессии всех изоформ sFLT-1, характерных для человека; (в) большинство исследований на животных не воспроизводят первичное нарушение плацентации, что ограничивает

Таблица 2

Модели преэклампсии на животных

Модели на животных	Вид/род	Характеристики	Механизмы	Ограничения
Модель хирургического снижения перфузионного давления матки [177–193]	Мыши, крысы, кролики, собаки, морские свинки, овцы, приматы.	Повышение артериального давления; протеинурия; задержка роста плода (ЗРП); аномалии морфологии плаценты и почек; повышение уровня sFLT-1 и провоспалительных цитокинов; гипертрофия миокарда и снижение сердечного выброса; усиление окислительного стресса в сосудистой стенке.	Нарушение перфузии плаценты, гипоксия, сосудистая дисфункция.	Неоднозначные результаты; операция обычно проводится в середине-конце беременности, не позволяет воспроизвести течение преэклампсии с ранним началом; операция напрямую влияет на другие органы, помимо матки.
Модель спонтанной артериальной гипертензии (АГ) [194–199]	Мыши BPH/5; соль-чувствительные крысы Dahl.	Усугубление артериальной гипертензии (АГ); протеинурия и аномалии строения/морфологии почек; ЗРП; повышенные уровни sFLT-1 и ФНО-α (197); нарушение плацентации, гипоксия плаценты и аномалии морфологии плаценты.	Гипоксия плаценты, окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция.	Модель отражают лишь часть пациентов с уже имеющимися факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний; BPH/5 — инбредная линия с ограниченной воспроизводимостью.
Трансгенные мыши с изменениями в генах ангиотензиногена / ренина [200–203]	Мыши, крысы.	Транзиторная артериальная гипертензия; протеинурия; ЗРП; гипертрофия миокарда; аномалии морфологии плаценты.	Активация РААС.	Система РААС при преэклампсии у человека активируется в меньшей степени по сравнению с нормальной беременностью.
Дефицит ИЛ-10, ИЛ-4; длительное введение ФНО-α, ИЛ-6; активация TLR; введение эндотоксина [204–213]	Мыши, крысы.	Повышение АД; протеинурия и аномалии морфологии почек; пороки развития плода и ЗРП; нарушение ремоделирования спиральных артерий, повышение уровня sFLT-1.	Провоспалительная реакция, эндотелиальная дисфункция.	Требуется вторичный импульс; значимость для человека неясна, так как уровни цитокинов могут не изменяться до начала заболевания.
Внутривенное введение L-NAME [214–219]	Мыши, крысы.	Повышение АД; протеинурия, аномалии морфологии почек; нарушение кровоснабжения плаценты, ЗРП; повышение уровня sFLT-1.	Эндотелиальная дисфункция.	Отсутствие единообразия в результатах исследований.
Гиперэкспрессия sFLT-1 [91, 220–224]	Мыши, крысы.	Повышение артериального давления; протеинурия и аномалии морфологии почек; нарушение дифференцировки трофобласта и ремоделирования спиральных артерий, а также ЗРП, HELLP-синдром при совместном введении с эндоглином.	Нарушение ангиогенеза, гипоксия, окислительный стресс.	Не является оптимальным вариантом для изучения ранних этапов плацентации.
CBA/JxDBA/2 [225, 226]	Мыши.	Протеинурия и нарушение функции почек у мышей; уменьшение размера помета. Повышенный уровень sFLT-1.	Активация комплемента, окислительный стресс.	Частичный фенотип.

Модели на животных	Вид/род	Характеристики	Механизмы	Ограничения
Дефицит катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ) [227, 228]	Мыши.	Повышенное артериальное давление; протеинурия и аномалии морфологии почек; аномалии морфологии плаценты и преждевременные роды.	Гипоксия.	Спорная связь с патологией человека; ранний срок беременности.
Трансгенные мыши STOX1 [229, 230]	Мыши.	АГ; протеинурия и аномалии морфологии почек; уменьшение размера помета; ЗРП.	Дисфункция трофобласта, нарушение кровоснабжения плаценты.	Спорная связь с патологией человека; АГ наблюдается как в моделях с избыточной экспрессией STOX1, так и в моделях с его дефицитом.
Дефицит RGS2/5 [231, 232]	Мыши.	Повышение диастолического АД или усугубление АГ; протеинурия; снижение уровня маркеров эндотелиальной дисфункции в плаценте; профиль экспрессии генов в плаценте, схожий с человеческим.	Сигнальный путь G-белка, рецептор ангиотензина II, вазоконстрикция.	Частичный фенотип; отсутствие связи с изменениями в тканях человека.
Введение аргинин-вазопрессина (АВП) [233–236]	Мыши, крысы.	АГ; протеинурия, гломерулярный эндотелиоз; ЗРП, изменения морфологии плаценты, схожий с преэклампсией у человека профиль экспрессии генов в плаценте.	Вазоконстрикция.	Нормальный кровоток в маточных артериях, отсутствие гипоксии плаценты, в отличие от преэклампсии у людей.
Дефицит ELABELA [237–239]	Мыши.	Повышение АД, протеинурия и поражение почек.	Аномалии развития плаценты.	Спорная связь с патологией у человека.
Трансгенные мыши Apol1 [98]	Мыши.	Повышение АД, повышенный уровень sFLT-1, смерть во время беременности, отсутствие фенотипа поражения почек.	Плодовый фактор.	Имеет генетическое значение для человека, однако модель пока изучена в недостаточной степени.

возможность оценки потенциальных терапевтических вмешательств, нацеленных на раннюю стадию плацентации; (г) дополнительные факторы, такие как многоплодные беременности у грызунов и вариабельность генотипов плода при использовании генетических моделей, усложняют интерпретацию результатов и ограничивают их экстраполяцию.

Перипартальная кардиомиопатия. Перипартальная кардиомиопатия (ППКМ) — редкое, но потенциально жизнеугрожающее сердечно-сосудистое осложнение беременности. Диагноз ППКМ ставится при наличии сердечной недостаточности с систолической дисфункцией левого желудочка (фракция выброса ЛЖ < 45%), возникающей в конце беременности или в течение нескольких месяцев после родов, при отсутствии других известных причин сердечной недостаточности [99]. Чаще всего ППКМ диагностируется в течение первой недели после родов, однако нередко наблюдается постановка диагноза в более поздние сроки, особенно среди афроамериканок [100]. По имеющимся оценкам ППКМ в среднем встречается в 1 случае на 2000 родов, хотя отмечаются региональные различия. По крайней мере у одной трети пациенток с ППКМ она сочетается с преэклампсией, а факторы риска ППКМ аналогичны факторам риска преэклампсии, что указывает на общий патогенез. В проспективном североамериканском регистре, включившем 100 пациенток с ППКМ, у большинства наблюдалось восстанов-

ление функции миокарда через 1 год, однако 13% пациенток умерли, перенесли трансплантацию сердца или имели тяжелую персистирующую кардиомиопатию [101].

Этиология ППКМ до сих пор остается малоизученной. Существует несколько гипотез относительно механизмов развития ППКМ, в том числе: (а) гемодинамический стресс, (б) вирусный миокардит, (в) дефицит питательных веществ, (г) аутоиммунные заболевания и (д) гормональные факторы. Первая гипотеза, о неспособности сердца к выраженным гемодинамическим изменениям во время беременности либо о том, что ППКМ является обострением незначительно выраженной дисфункции сердца на поздних сроках беременности [102], плохо согласуется с типичным временем манифестации ППКМ после родов, когда гемодинамические показатели возвращаются к исходному уровню. Гипотеза о вирусном миокардите была выдвинута в 1990-х годах после обнаружения гистологических признаков миокардита в 78% биопсий миокарда у 18 пациенток с ППКМ [103], однако последующие исследования дали противоречивые результаты, показав гораздо более низкую частоту выявления миокардита [104] при схожей частоте обнаружения вирусных геномов в биоптатах при ППКМ и у здоровых пациенток из контрольной группы [105, 106]. Современные диагностические методы, использующие магнитно-резонансную томографию сердца и визуализацию с определением позднего контрастирования гадолинием (LGE) для оценки миокардита у пациентов с ППКМ, демонстрируют значительные различия в частоте его выявления — от 77% [107] до 7,5% [108]. Такое выраженное несоответствие гистологических данных и результатов визуализации с контрастированием (LGE) ставит под сомнение универсальность и достоверность гипотезы о миокардите как центральном патогенетическом механизме ППКМ. В некоторых регионах Африки в качестве возможного фактора риска и терапевтической мишени при ППКМ выдвигается дефицит нутриентов, в частности селена [109, 110]. Однако прием препаратов селена не продемонстрировал терапевтического эффекта у пациентов с ППКМ на Гаити [111]. Гипотеза о том, что ППКМ представляет собой органоспецифическую аутоиммунную реакцию, обусловленную нарушением толерантности к фетоплацентарному аллотрансплантату во время беременности, основана на данных о повышенных титрах аутоантител и изменённом иммунном профиле у пациенток с ППКМ [112]. Кроме того, исследование 1999 года показало, что введение иммуноглобулина с иммуномодулирующей целью улучшало систолическую функцию сердца у пациенток с ППКМ [113], однако о дальнейших исследованиях не сообщалось.

В ходе недавних исследований была выяснена роль гормонов, специфичных для беременности, в патогенезе ППКМ. У пациенток с терминальной стадией сердечной недостаточности при ППКМ наблюдалось снижение экспрессии в миокарде STAT3 — транскрипционного фактора с широким спектром функций; при этом у мышей с кардиоспецифическим нокаутом *STAT3* развивается ППКМ [77]. С точки зрения механизма, потеря STAT3 в этой модели усиливала окислительный стресс во время беременности, что приводило к повышенной активности катепсина D, расщепляющего гормон беременности пролактин до его антиангиогенной формы с молекулярной массой 16 кДа и вызывало микрососудистую недостаточность [77]. При изучении другой модели с кардиоспецифичным нокаутом, в данном случае регулятора транскрипции PGC-1α, также развилась ППКМ. В этой модели дефицит PGC-1α снижал экспрессию VEGF — критически важного ангиогенного фактора, действие которого дополнительно подавляется плацентарным sFLT-1 — мощным ингибитором VEGF, что опять же приводило к микрососудистой недостаточности [114]. Примечательно, что данный механизм может объяснить тесную эпидемиологическую связь между преэклампсией и ППКМ. Дальнейшие исследования направлены на изучение патофизиологической роли других гормонов плацентарного происхождения. Недавнее исследование показало, что блокирование рецептора активина А — гормона, уровень которого значительно повышен в сыворотке крови пациенток с преэклампсией и ППКМ, улучшает функцию сердца в модели ППКМ с дефицитом PGC-1α [115, 116], вероятно, за счет ингибирования сигнального пути Smad3 [117] (*рис. 2*).

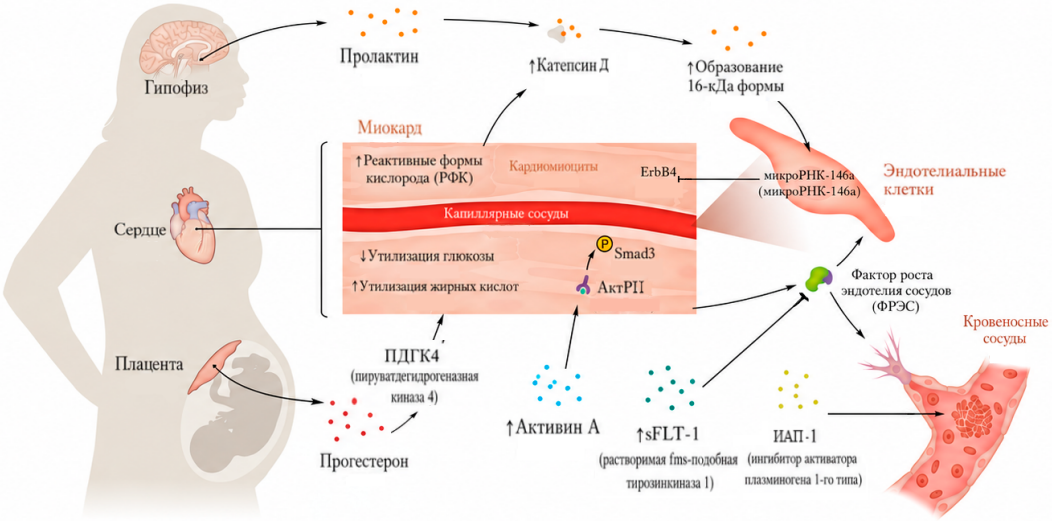

Рис. 2. *Механизмы сердечно-сосудистых осложнений, связанных с беременностью. Факторы, продуцируемые головным мозгом и плацентой во время беременности, приводят к ремоделированию сердечно-сосудистой системы, что может способствовать развитию сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с беременностью. АктРII — рецептор активина рецептора II типа; ФРЭС — фактор роста эндотелия сосудов; ИАП 1 — ингибитор активатора плазминогена 1-го типа; ПДГК4 — пирувадегидрокиназная киназа 4; sFLT-1 — растворимая Fms-подобная тирозинкиназа 1.*

Наконец, стало очевидным, что у части женщин существует выраженная генетическая предрасположенность к ППКМ. У женщин с ППКМ значительно чаще встречаются варианты генотипа с потерей функции нескольких генов, включая *TTN, FLNC, DSP* и *BAG3* [118]. Интересно, что частота этих вариантов у женщин с ППКМ практически идентична той, что наблюдается у пациентов с идиопатической дилатационной кардиомиопатией, что указывает на общие патогенетические механизмы этих двух заболеваний. Остается неясным, каким образом данные генетические варианты взаимодействуют с гормонами беременности, вызывая развитие заболевания. Более того, менее чем у 25% женщин с ППКМ обнаруживаются идентифицируемые варианты этих генов. Таким образом, предстоит еще многое узнать о том, как развивается ППКМ.

Острый инфаркт миокарда / спонтанная диссекция коронарной артерии (СДКА). Несмотря на редкость такого явления, беременность сопряжена с 4-кратным повышением риска развития инфаркта миокарда (ИМ) по сравнению с небеременными женщинами репродуктивного возраста [119]. ИМ, ассоциированный с беременностью, может быть обусловлен атеросклерозом, СДКА или другими причинами, такими как тромбоз in situ или эмболия [120]. В целом СДКА непропорционально чаще встречается у женщин, и, по имеющимся оценкам, является причиной до 43% случаев ИМ, ассоциированного с беременностью [121]. Подобно ППКМ, СДКА чаще всего развивается в первые недели после родов [122]. СДКА представляет собой неатеросклеротическую причину острого ИМ, который развивается вследствие возникновения интрамуральной гематомы в эпикардиальной коронарной артерии с разрывом интимы или без него [123]. СДКА, ассоциированная с беременностью, характеризуется более неблагоприятным прогнозом по сравнению со СДКА, возникающей вне беременности, включая более обширные инфаркты и более низкую фракцию выброса левого желудочка [124], что часто приводит к материнской летальности [125]. Учитывая выраженные половые различия при СДКА и её связью с беременностью, ряд гипотез патогенеза заболевания сосредоточены на роли половых гормонов, включая снижение уровней эстрогенов и прогестерона [126], а также повышение уровня пролак-

тина [127]. Однако доказательная база, подтверждающая эти взаимосвязи, остается ограниченной. Несмотря на то, что патофизиология СДКА остается не до конца понятной, более чем у половины всех пациенток с СДКА диагностируется фибромускулярная дисплазия [121].

В последние годы также изучается генетическая предрасположенность к СДКА. Показано участие ряда генов, обеспечивающих структурную целостность соединительной ткани сосудов, таких как *COL3A1* и *COL4A1*, кодирующих фибриллярные коллагены, ассоциированные с нарушениями соединительной ткани сосудов и разрывами артерий [128]. Примечательно, что у мышей с дефицитом *Col3a1 (Col3a1+/–)* наблюдается расширение корня аорты, с большей выраженностью изменений у самок, причём беременность может дополнительно усиливать эти изменения, что согласуется с эпидемиологическими данными у людей [128]. В ходе полногеномного поиска ассоциаций у 85 пациенток с СДКА, ассоциированной с беременностью, было установлено, что ген белка, связанного с актиновыми филаментами 1 (AFAP1), локализованный на хромосоме 4q16.1, специфически ассоциирован с данным заболеванием [127]. В последующем исследовании также была показана связь AFAP1 с СДКА в более широком контексте [129]. Эти данные подчеркивают, что, хотя генетическая предрасположенность играет определенную роль, вероятно, она реализуется во взаимодействии с факторами, связанными с беременностью, в патогенезе СДКА, ассоциированной с беременностью.

Венозные и артериальные тромбоэмболии. Гиперкоагуляционное состояние при беременности, вероятно, направлено на поддержание функции плаценты и обеспечение гемостатических потребностей во время родов и сохраняется до 8 недель послеродового периода, отчасти вследствие отделения плаценты при доношенной беременности [130]. Этот ассоциированный с беременностью гемостатический фон повышает общий риск развития тромбоэмболических осложнений у женщин в 3–5 раз, при этом около 80% случаев составляют венозные тромбоэмболии (ВТЭ, тромбоэмболия легочной артерии при тромбозе глубоких вен), а 20% — артериальные (инсульт и инфаркт миокарда) [75, 119, 131]. Риск тромбоэмболии возрастает по мере увеличения срока гестации: с 2-кратного повышения на ранних сроках беременности до 9-кратного на поздних сроках беременности и достигает 80-кратного увеличения в течение 6 недель послеродового периода [132]. Существует ряд факторов риска, способствующих развитию ВТЭ в общей популяции (вне беременности), таких как возраст, ожирение, иммобилизация, недавние поездки и т.д. Интересно, что распространенность этих предшествующих факторов риска при ВТЭ, ассоциированной с беременностью, ниже, чем при ВТЭ вне беременности, согласно данным международного регистра ВТЭ [133]. Напротив, специфические для беременности факторы риска, такие как роды путем кесарева сечения, преэклампсия, послеродовая инфекция и экстракорпоральное оплодотворение, связаны с повышенным риском перинатальных тромбоэмболических осложнений [132, 134]. Женщины с наследственной тромбофилией и аутоиммунными заболеваниями, такими как антифосфолипидный синдром, также имеют повышенный риск тромбоэмболии и других неблагоприятных исходов беременности, включая привычное невынашивание беременности [135].

Расслоение аорты. Расслоение аорты (РА) — это неотложное состояние, при котором происходит разрыв интимы стенки аорты с формированием «ложного просвета», по которому происходит перенаправление артериальной крови. РА, как правило, встречается у людей старше 65 лет и чаще диагностируется у мужчин, чем у женщин. Наследственные нарушения соединительной ткани, такие как синдром Марфана, синдром Лойса-Дитца и синдром Элерса-Данлоса, являются хорошо известными предрасполагающими факторами РА вследствие развития нарушений внеклеточного матрикса интимы и потери гладкомышечных клеток. Артериальная гипертензия также потенциально способствует развитию РА, за счет непосредственного повышения нагрузки на стенку аорты и формирования провоспалительных изменений в сосудистом русле [136].

Расслоение аорты, ассоциированное с беременностью (P-AoD), встречается редко: согласно

исследованиям, проведённым в США, частота заболевания составляет 0,55–0,69 случая на 100 000 беременностей [137, 138]. Беременность связана с повышенным риском развития РА, причем наибольший риск наблюдается у беременных женщин с заболеваниями соединительной ткани или артериальной гипертензией [137, 138]. Сроки развития P-AoD варьируют: по данным одних исследований, большинство случаев (58,8–77,9%) P-AoD приходится на третий триместр [138, 139], тогда как другие исследования указывают на более частое развитие в послеродовом периоде [140]. Летальность при P-AoD колеблется от 3% до 23% [138–140]; такие различия, вероятно, обусловлены относительно небольшим числом случаев в большинстве когорт [137, 138, 140], различиями в типах РА (тип А — с вовлечением восходящей аорты и характеризующийся более высокой летальностью, по сравнению с типом В — с вовлечением нисходящей аорты) и распространенности заболеваний соединительной ткани.

В двух исследованиях одной и той же научной группы с использованием моделей синдрома Марфана (мыши с дефицитом *Fbn1*) и сосудистого варианта синдрома Элерса-Данлоса (мыши с knockin-мутацией *Col3a1*) было установлено, что лактация является одним из основных факторов, способствующих развитию P-AoD [141, 142]. В обеих моделях лактация увеличивала 30-дневную послеродовую летальность, обусловленную расслоением или разрывом артерий, по сравнению с нерожавшими самками мышей [91,1% против 6,7% у мышей с дефицитом *Fbn1*; 54% против 4% у мышей с мутацией *Col3a1*]. В обоих исследованиях удаление детенышей или лечение антагонистом рецепторов окситоцина эффективно профилактировало послеродовую летальность, связанную с P-AoD. Несмотря на то, что в настоящее время недостаточно данных для экстраполяции этих результатов на человека, будущие клинические исследования могут получить преимущества от учета факта лактации при оценке риска P-AoD.

Другие осложнения, влияющие на сердечно-сосудистую систему. Гестационный сахарный диабет (ГСД) — это, прежде всего, метаболическое нарушение, характеризующееся нарушением толерантности к глюкозе, впервые выявленным во время беременности. Хотя ГСД не относится непосредственно к сердечно-сосудистым заболеваниям, он оказывает существенное влияние на здоровье сердечно-сосудистой системы матери. Накопленные за последние десятилетия данные показали, что ГСД повышает риск развития сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний в будущем [143]. Более поздние исследования свидетельствуют о том, что у женщин с ГСД во время беременности могут развиваться субклинические нарушения со стороны сердца, сопровождающиеся увеличением его массы, а также нарушения энергетического обмена и сократительной функции [144]. Важно отметить, что эти субклинические изменения могут сохраняться в послеродовом периоде, частично независимо от прогрессирования к явному сахарному диабету 2 типа [145]. Несмотря на то, что механизмы этого явления изучены недостаточно, одним из возможных механизмов является изменение метаболизма миокарда, при котором сдвиги в использовании энергетических субстратов могут приводить к нарушению энергетического обмена [50]. Данная область остается недостаточно изученной, и с учетом растущей распространенности ожирения и ГСД необходимы более масштабные и комплексные клинические и экспериментальные исследования для уточнения этих взаимодействий метаболических нарушений и патологии сердца, а также их долгосрочных последствий.

Расовые и этнические различия

Согласно национальным данным за 2022 год, в Соединенных Штатах Америки (США) сохраняется более высокий уровень материнской смертности по сравнению с другими странами с высоким уровнем дохода [146]. Внутри США отмечаются выраженные расовые различия: у нелатиноамериканских афроамериканок риск материнской смертности в 2,5 раза выше, чем у нелатиноамериканских белых женщин [14]. Согласно данным, опубликованным комитетами по анализу случаев материнской смертности на уровне штатов в период с 2017 по 2019 год, ведущие причины смерти, связанной с беременностью (то есть наступившей во время беременности или в течение 12 месяцев

после родов), также существенно различались в зависимости от расы. Психические расстройства, включая суицид и расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ, были ведущими причинами смерти у белых женщин, тогда как у афроамериканских женщин к ним относились сердечно-сосудистые заболевания, в том числе кардиомиопатии [15]. У афроамериканских женщин чаще встречается ППКМ, заболевание диагностируется на более тяжелых стадиях, а показатели восстановления ниже по сравнению с белыми женщинами [147]. В когорте исследования кардиомиопатии, связанной с беременностью (IPAC), у 26% афроамериканских женщин отмечались серьезные неблагоприятные события, включая смерть, трансплантацию или персистирующую тяжелую кардиомиопатию, по сравнению с 8% женщин других рас (p=0,03) [101]. Летальность от преэклампсии у афроамериканских женщин в 2–3 раза выше, чем у белых [148]. Среди женщин с гестационной артериальной гипертензией риск инсульта у афроамериканок в 2 раза выше по сравнению с белыми женщинами [149]. Расовые различия также описаны для инфаркта миокарда, ассоциированного с беременностью. Основные причины этих различий лишь частично объясняются более высокой распространенностью хронических заболеваний среди афроамериканцев. Также определенную роль может играть генетическая предрасположенность. Серповидноклеточная анемия, широко распространенная среди лиц афроамериканского происхождения, ассоциирована с неблагоприятными исходами беременности, включая преэклампсию, ВТЭ и преждевременные роды [150]. Варианты APOL1 у плода, встречающиеся почти исключительно у лиц африканского происхождения, тесно связаны с преэклампсией и другими неблагоприятными исходами беременности [151]; показано, что принудительная экспрессия этих вариантов APOL1 в плаценте вызывает преэклампсию у мышей [152]. Помимо биологической предрасположенности, различия в доступности и качестве медицинской помощи до беременности и в перинатальный период, вероятно, вносят вклад в расовые различия сердечно-сосудистых исходов. Например, в Нью-Йорке до 48% расовых различий в тяжелой материнской заболеваемости объяснялись различиями в местоположении стационара акушерского профиля [153]. Социальные детерминанты здоровья также влияют на различия в сердечно-сосудистых исходах у матерей через социальные, экологические, экономические и биологические механизмы [154, 155].

Выводы и перспективы дальнейших исследований

Беременность вызывает глубокие физиологические изменения сердечно-сосудистой системы матери. Хотя большинство женщин адаптируются к этим изменениям, у части из них развиваются острые сердечно-сосудистые осложнения, существенно повышающие материнскую заболеваемость и смертность. Сердечно-сосудистые осложнения беременности, такие как преэклампсия, ППКМ, РА и тромбоэмболия, отражают сложные взаимодействия генетической предрасположенности, гормональной регуляции, метаболических адаптационных изменений и сосудистого ремоделирования. Эти осложнения влияют не только на исходы беременности для матери и плода, но и способствуют развитию краткосрочной послеродовой заболеваемости, а также повышают долгосрочные сердечно-сосудистые риски в течение последующей жизни. Несмотря на постепенное улучшение понимания данных заболеваний с точки зрения эпидемиологии и рост числа доклинических моделей для их изучения, для любого из этих осложнений беременности по-прежнему существует мало специфических методов лечения или их нет вообще. Появляются также новые проблемы, в частности растущая распространенность ожирения и метаболических нарушений среди женщин репродуктивного возраста. В этом контексте применение препаратов, модулирующих инкретиновую регуляцию (например, агонистов рецепторов ГПП-1), до наступления беременности и часто неосознанно в ранние сроки беременности, а также метаболический «рикошет» после их отмены поднимают ряд важных нерешенных вопросов. Эти лекарственные препараты не только влияют на системный метаболизм, но и оказывают прямое благотворное воздействие на сер-

дечно-сосудистую систему, что делает их влияние на физиологию беременности и ее исходы важным направлением для дальнейших исследований. Углубление нашего понимания патофизиологических процессов, лежащих в основе сердечно-сосудистых осложнений беременности, а также их социальных детерминант, является ключом к улучшению исходов беременности и разработке профилактических стратегий для групп высокого риска. Прогресс в этой области во многом зависит от использования моделей на животных, учитывая неотъемлемые ограничения, связанные с проведением прямых исследований на беременных женщинах. Несмотря на то, что органоидные и *in vitro* системы предоставляют ценные данные о плацентарной и сосудистой биологии, они не способны воспроизвести сложные интегративные материнские адаптационные процессы, включающие гемодинамические, метаболические, сосудистые и гормональные изменения. Таким образом, модели на животных остаются незаменимым инструментом для изучения физиологии и патологии беременности, и существует острая необходимость в расширении и диверсификации их использования для более полного отражения сложности заболеваний и ускорения разработки эффективных методов лечения.

Финансирование: Данная работа выполнена при полной или частичной финансовой поддержке Национальных институтов здравоохранения США (NIH) и попадает под действие политики открытого доступа NIH. В связи с получением федерального финансирования NIH имеет право обеспечивать публичный доступ к данной работе через базу PubMed Central. Стипендия Американской диабетической ассоциации № 1–25-PDF-106 (YY). Гранты NIH: HL173331 (для JL) и HL152446 (для ZA).

Конфликт интересов: Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES | ЛИТЕРАТУРА

1. Liu LX, Arany Z. Maternal cardiac metabolism in pregnancy. *Cardiovasc Res*. **2014**;101(4):545–553.
2. Melchiorre K, et al. Maternal cardiovascular function in normal pregnancy: evidence of maladaptation to chronic volume overload. *Hypertension*. **2016**;67(4):754–762.
3. Pandey AK, et al. Evaluation of maternal myocardial performance during normal pregnancy and postpartum. *Indian Heart J*. **2010**;62(1):64–67.
4. Mone SM, et al. Control mechanisms for physiological hypertrophy of pregnancy. *Circulation*. **1996**;94(4):667–672.
5. Gilson GJ, et al. Changes in hemodynamics, ventricular remodeling, and ventricular contractility during normal pregnancy: a longitudinal study. *Obstet Gynecol*. **1997**;89(6):957–962.
6. Laird-Meeter K, et al. Cardiocirculatory adjustments during pregnancy - an echocardiographic study. *Clin Cardiol*. **1979**;2(5):328–332.
7. Robson SC, et al. Serial study of factors influencing changes in cardiac output during human pregnancy. *Am J Physiol*. **1989**;256(4 pt 2):1060–1065.
8. Savu O, et al. Morphological and functional adaptation of the maternal heart during pregnancy. *Circ Cardiovasc Imaging*. **2012**;5(3):289–297.
9. Hoyert DL. Maternal Mortality Rates in the United States, 2021. https://www.cdc.gov/nchs/ data/hestat/maternal-mortality/2021/maternalmortality-rates-2021.htm. Updated March 16, 2023. Accessed October 15, 2025.
10. Khalil A, et al. A call to action: the global failure to effectively tackle maternal mortality rates. *Lancet Glob Health*. **2023**;11(8):1165–1167.
11. World Health Organization. Trends in Maternal Mortality 2000-2020. World Health Organization; **2023**.
12. Rossen LM, et al. The impact of the pregnancy checkbox and misclassification on maternal mortality trends in the United States, 1999–2017. *Vital Health Stat 3*. **2020**;(44):1–61.

13. Joseph KS, et al. Maternal mortality in the United States: are the high and rising rates due to changes in obstetrical factors, maternal medical conditions, or maternal mortality surveillance? *Am J Obstet Gynecol*. **2024**;230(4):440.e1–440.e13.
14. Hoyert DL. Maternal Mortality Rates in the United States, 2022. https://www.cdc.gov/nchs/data/hestat/maternal-mortality/2022/maternalmortality-rates-2022.pdf. Updated May, 2024. Accessed October 15, 2025.
15. CDC. Pregnancy-Related Deaths: Data From Maternal Mortality Review Committees in 36 U.S. States, 2017–2019. https://www.cdc.gov/maternalmortality/php/data-research/mmrc/. Updated August 22, 2025. Accessed October 15, 2025.
16. Petersen EE, et al. Racial/ethnic disparities in pregnancy-related deaths - United States, 2007-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. **2019**;68(35):762–765.
17. Honigberg MC, et al. Long-term cardiovascular risk in women with hypertension during pregnancy. *J Am Coll Cardiol*. **2019**;74(22):2743–2754.
18. O'Kelly AC, et al. Pregnancy and reproductive risk factors for cardiovascular disease in women. *Circ Res.* **2022**;130(4):652–672.
19. Bellamy L, et al. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. **2007**;335(7627):974.
20. Maas A, et al. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. *Eur Heart J*. **2021**;42(10):967–984.
21. Lewey J, et al. Opportunities in the postpartum period to reduce cardiovascular disease risk after adverse pregnancy outcomes: a scientific statement From the American Heart Association. *Circulation*. **2024**;149(7):330–346.
22. Lindley KJ, et al. Management of women with congenital or inherited cardiovascular disease from pre-conception through pregnancy and postpartum: JACC Focus Seminar 2/5. *J Am Coll Cardiol*. **2021**;77(14):1778–1798.
23. Canobbio MM, et al. Management of pregnancy in patients with complex congenital heart disease: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. **2017**;135(8):50–87.
24. Nanna M, Stergiopoulos K. Pregnancy complicated by valvular heart disease: an update. *J Am Heart Assoc*. **2014**;3(3):e000712.
25. Tamirisa KP, et al. Arrhythmias in pregnancy. *JACC Clin Electrophysiol*. **2022**;8(1):120–135.
26. Hytten F. Blood volume changes in normal pregnancy. *Clin Haematol*. **1985**;14(3):601–612.
27. Aguree S, Gernand AD. Plasma volume expansion across healthy pregnancy: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *BMC Pregnancy Childbirth*. **2019**;19(1):508.
28. de Haas S, et al. Physiological adaptation of maternal plasma volume during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. **2017**;49(2):177–187.
29. Pritchard JA. Changes in the blood volume during pregnancy and delivery. *Anesthesiology*. **1965**;26:393–399.
30. Capeless EL, Clapp JF. Cardiovascular changes in early phase of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. **1989**;161(6 pt 1):1449–1453.
31. Duvekot JJ, et al. Early pregnancy changes in hemodynamics and volume homeostasis are consecutive adjustments triggered by a primary fall in systemic vascular tone. *Am J Obstet Gynecol*. **1993**;169(6):1382–1392.
32. Roberts JM, et al. Early pregnancy blood pressure trajectories and hypertension years after pregnancy. *Hypertension*. **2025**;82(5):75–87.

33. Sanghavi M, Rutherford JD. Cardiovascular physiology of pregnancy. *Circulation*. **2014**;130(12):1003–1008.
34. Countouris M, et al. Hypertension in pregnancy and postpartum: current standards and opportunities to improve care. *Circulation*. **2025**;151(7):490–507.
35. Conrad KP. Emerging role of relaxin in the maternal adaptations to normal pregnancy: implications for preeclampsia. *Semin Nephrol*. **2011**;31(1):15–32.
36. Tamanna S, et al. ACE2: a key modulator of the renin-angiotensin system and pregnancy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. **2021**;321(6):833–843.
37. Gant NF, et al. Control of vascular responsiveness during human pregnancy. *Kidney Int*. **1980**;18(2):253–258.
38. Assali NS, Westersten A. Regional flow-pressure relationship in response to angiotensin in the intact dog and sheep. *Circ Res*. **1961**;9:189–193.
39. Abdul-Karim R, Assalin S. Pressor response to angiotonin in pregnant and nonpregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. **1961**;82:246–251.
40. Tamanna S, et al. Angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in pregnancy: preeclampsia and small for gestational age. *Front Physiol*. **2020**;11:590787.
41. Bamfo JE, et al. Maternal left ventricular diastolic and systolic long-axis function during normal pregnancy. *Eur J Echocardiogr*. **2007**;8(5):360–368.
42. Burwell CS. Observations on the output of the heart and the pressure in the veins of pregnant women. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. **1934**;50:46–49.
43. Moore LG, et al. Why is human uterine artery blood flow during pregnancy so high? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. **2022**;323(5):694–699.
44. Kametas NA, et al. Maternal cardiac function in twin pregnancy. *Obstet Gynecol*. **2003**;102(4):806–815.
45. Farsetti D, et al. Longitudinal maternal hemodynamic evaluation in uncomplicated twin pregnancies according to chorionicity: physiological cardiovascular dysfunction in monochorionic twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. **2024**;63(2):198–205.
46. Poppas A, et al. Serial assessment of the cardiovascular system in normal pregnancy. Role of arterial compliance and pulsatile arterial load. *Circulation*. **1997**;95(10):2407–2415.
47. Ducas RA, et al. Cardiovascular magnetic resonance in pregnancy: insights from the cardiac hemodynamic imaging and remodeling in pregnancy (CHIRP) study. *J Cardiovasc Magn Reson*. **2014**;16(1):1.
48. Eghbali M, et al. Molecular and functional signature of heart hypertrophy during pregnancy. *Circ Res*. **2005**;96(11):1208–1216.
49. Umar S, et al. Cardiac structural and hemodynamic changes associated with physiological heart hypertrophy of pregnancy are reversed postpartum. *J Appl Physiol (1985)*. **2012**;113(8):1253–1259.
50. Yang Y, et al. Cardiac remodeling during pregnancy with metabolic syndrome: prologue of pathological remodeling. *Circulation*. **2021**;143(7):699–712.
51. Zentner D, et al. Deterioration in cardiac systolic and diastolic function late in normal human pregnancy. *Clin Sci (Lond)*. **2009**;116(7):599–606.
52. Schannwell CM, et al. Left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in healthy pregnant women. *Cardiology*. **2002**;97(2):73–78.
53. Chung E, et al. Akt and MAPK signaling mediate pregnancy-induced cardiac adaptation. *J Appl Physiol (1985)*. **2012**;112(9):1564–1575.
54. Gonzalez AM, et al. Hypertrophy signaling during peripartum cardiac remodeling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. **2007**;293(5):3008–3013.
55. Buddeberg BS, et al. Cardiac maladaptation in obese pregnant women at term. *Ultrasound Obstet Gynecol*. **2019**;54(3):344–349.
56. Patel D, et al. Maternal cardiovascular adaptation to pregnancy in obese pregnant women. *Acta Obstet*

Gynecol Scand. **2024**;103(5):907–916.
57. Wang Q, et al. Metabolic profiling of pregnancy: cross-sectional and longitudinal evidence. *BMC Med*. **2016**;14(1):205.
58. Lain KY, Catalano PM. Metabolic changes in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. **2007**;50(4):938–948.
59. Catalano PM, et al. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. **1991**;165(6 pt 1):1667–1672.
60. Lippi G, et al. Lipid and lipoprotein profile in physiological pregnancy. *Clin Lab*. **2007**;53(3-4):173–177.
61. Ghio A, et al. Triglyceride metabolism in pregnancy. *Adv Clin Chem*. **2011**;55:133–153.
62. Wild R, Feingold KR. Effect of pregnancy on lipid metabolism and lipoprotein levels [updated March 3, 2023]. In: Feingold KR, et al., eds. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA). https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK498654/.
63. Sugden MC, et al. Cardiac glucose metabolism during pregnancy. *Biochem Soc Trans*. **1992**;20(2):195S.
64. Sugden MC, Holness MJ. Cardiac carbohydrate and lipid utilization during late pregnancy. *Biochem Soc Trans*. **1993**;21(3):312S.
65. Fulghum KL, et al. Metabolic signatures of pregnancy-induced cardiac growth. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. **2022**;323(1):146–164.
66. Liu LX, et al. PDK4 inhibits cardiac pyruvate oxidation in late pregnancy. *Circ Res*. **2017**;121(12):1370–1378.
67. Redondo-Angulo I, et al. Fgf21 is required for cardiac remodeling in pregnancy. *Cardiovasc Res*. **2017**;113(13):1574–1584.
68. Yu D, et al. A multi-tissue metabolome atlas of primate pregnancy. *Cell*. **2024**;187(3):764–781.e14.
69. Hellgren M, Blomback M. Studies on blood coagulation and fibrinolysis in pregnancy, during delivery and in the puerperium. I. Normal condition. *Gynecol Obstet Invest*. **1981**;12(3):141–154.
70. Thornton P, Douglas J. Coagulation in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. **2010**;24(3):339–352.
71. Estelles A, et al. Altered expression of plasminogen activator inhibitor type 1 in placentas from pregnant women with preeclampsia and/or intrauterine fetal growth retardation. *Blood*. **1994**;84(1):143–150.
72. Guller S, et al. Differential release of plasminogen activator inhibitors (PAIs) during dual perfusion of human placenta: implications in preeclampsia. *Placenta*. **2007**;28(4):278–285.
73. Howie PW. Blood clotting and fibrinolysis in pregnancy. *Postgrad Med J*. **1979**;55(643):362–366.
74. Moniwa N. Relationship of urokinase type plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor type 1 and activated protein C in fibrinolysis of human placenta. *Pol J Pharmacol*. **1996**;48(2):215–220.
75. Heit JA, et al. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med*. **2005**;143(10):697–706.
76. James AH. Pregnancy-associated thrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. **2009**;(1):277–285.
77. Hilfiker-Kleiner D, et al. A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. *Cell*. **2007**;128(3):589–600.
78. Dafnis E, Sabatini S. The effect of pregnancy on renal function: physiology and pathophysiology. *Am J Med Sci*. **1992**;303(3):184–205.
79. Fishel Bartal M, et al. Proteinuria during pregnancy: definition, pathophysiology, methodology, and clinical significance. *Am J Obstet Gynecol*. **2022**;226(2s):819–834.
80. Odutayo A, Hladunewich M. Obstetric nephrology: renal hemodynamic and metabolic physiology in normal pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol*. **2012**;7(12):2073–2080.
81. Cheung KL, Lafayette RA. Renal physiology of pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis*. **2013**;20(3):209–214.
82. Christensen T, et al. Changes in renal volume during normal pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. **1989**;68(6):541–543.

83. Crabtree CE. Influence of pregnancy on the renal cortex of mice as indicated by the structure of Bowman's capsule1. *Endocrinology*. **1941**;29(2):204–209.
84. Lopez-Tello J, et al. Identification of structural and molecular signatures mediating adaptive changes in the mouse kidney in response to pregnancy. *Int J Mol Sci*. **2022**;23(11):6287.
85. Gestational hypertension and preeclampsia: *ACOG Practice Bulletin, Number 222. Obstet Gynecol*. **2020**;135(6):237–260.
86. Melamed N, et al. Gestational hypertension and preeclampsia: are they the same disease? *J Obstet Gynaecol Can*. **2014**;36(7):642–647.
87. Ives CW, et al. Preeclampsia-pathophysiology and clinical presentations: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. **2020**;76(14):1690–1702.
88. Dimitriadis E, et al. Pre-eclampsia. *Nat Rev Dis Primers*. **2023**;9(1):8.
89. Siegler Y, et al. Preeclampsia in twin pregnancies: time for differential approaches? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. **2025**;313:114578.
90. Redman CWG, et al. Syncytiotrophoblast stress in preeclampsia: the convergence point for multiple pathways. *Am J Obstet Gynecol*. **2022**;226(2s):907–927.
91. Maynard SE, 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):649–658.
92. Pietro L, et al. Placental findings in preterm and term preeclampsia: an integrative review of the literature. *Rev Bras Ginecol Obstet*. **2021**;43(7):560–569.
93. Sebire NJ, et al. Term preeclampsia is associated with minimal histopathological placental features regardless of clinical severity. *J Obstet Gynaecol*. **2005**;25(2):117–118.
94. Ness RB, Roberts JM. Heterogeneous causes constituting the single syndrome of preeclampsia: a hypothesis and its implications. *Am J Obstet Gynecol*. **1996**;175(5):1365–1370.
95. Steinthorsdottir V, et al. Genetic predisposition to hypertension is associated with preeclampsia in European and Central Asian women. *Nat Commun*. **2020**;11(1):5976.
96. Caritis S, et al. Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med*. **1998**;338(11):701–705.
97. Venkatesha S, et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med*. **2006**;12(6):642–649.
98. Bruggeman LA, et al. APOL1-G0 or APOL1-G2 transgenic models develop preeclampsia but not kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. **2016**;27(12):3600–3610.
99. Sliwa K, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. **2010**;12(8):767–778.
100. Irizarry OC, et al. Comparison of clinical characteristics and outcomes of peripartum cardiomyopathy between African American and Non-African American women. *JAMA Cardiol*. **2017**;2(11):1256–1260.
101. McNamara DM, et al. Clinical outcomes for peripartum cardiomyopathy in North America: Results of the IPAC Study (investigations of pregnancy-associated cardiomyopathy). *J Am Coll Cardiol*. **2015**;66(8):905–914.
102. Pearson GD, et al. Peripartum cardiomyopathy: National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases (National Institutes of Health) workshop recommendations and review. *JAMA*. **2000**;283(9):1183–1188.
103. Midei MG, et al. Peripartum myocarditis and cardiomyopathy. *Circulation*. **1990**;81(3):922–928.
104. Rizeq MN, et al. Incidence of myocarditis in peripartum cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. **1994**;74(5):474–477.

105. Fett JD. Viral particles in endomyocardial biopsy tissue from peripartum cardiomyopathy patients. *Am J Obstet Gynecol*. **2006**;195(1):330–331.
106. Bultmann BD, et al. High prevalence of viral genomes and inflammation in peripartum cardiomyopathy. *Am J Obstet Gynecol*. **2005**;193(2):363–365.
107. Haghikia A, et al. Prognostic implication of right ventricular involvement in peripartum cardiomyopathy: a cardiovascular magnetic resonance study. *ESC Heart Fail*. **2015**;2(4):139–149.
108. Schelbert EB, et al. Myocardial damage detected by late gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance is uncommon in peripartum cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc*. **2017**;6(4):e005472.
109. Cenac A, et al. A low plasma selenium is a risk factor for peripartum cardiomyopathy. A comparative study in Sahelian Africa. *Int J Cardiol*. **1992**;36(1):57–59.
110. Karaye KM, et al. Selenium supplementation in patients with peripartum cardiomyopathy: a proof-of-concept trial. *BMC Cardiovasc Disord*. **2020**;20(1):457.
111. Fett JD, et al. Peripartum cardiomyopathy: a selenium disconnection and an autoimmune connection. *Int J Cardiol*. **2002**;86(2-3):311–316.
112. Ansari AA, et al. Autoimmune mechanisms as the basis for human peripartum cardiomyopathy. *Clin Rev Allergy Immunol*. **2002**;23(3):301–324.
113. Bozkurt B, et al. Intravenous immune globulin in the therapy of peripartum cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. **1999**;34(1):177–180.
114. Patten IS, et al. Cardiac angiogenic imbalance leads to peripartum cardiomyopathy. *Nature*. **2012**;485(7398):333–338.
115. Koczo A, et al. Association of activin A and postpartum blood pressure in peripartum cardiomyopathy. *Pregnancy Hypertens*. **2023**;34:60–66.
116. Roh JD, et al. Placental senescence pathophysiology is shared between peripartum cardiomyopathy and preeclampsia in mouse and human. *SciTransl Med*. **2024**;16(743):eadi0077.
117. Roh JD, et al. Activin type II receptor signaling in cardiac aging and heart failure. *Sci Transl Med*. **2019**;11(482):eaau8680.
118. Goli R, et al. Genetic and phenotypic landscape of peripartum cardiomyopathy. *Circulation*. **2021**;143(19):1852–1862.
119. James AH, et al. Acute myocardial infarction in pregnancy: a United States population-based study. *Circulation*. **2006**;113(12):1564–1571.
120. Tweet MS, et al. Pregnancy-associated myocardial infarction: prevalence, causes, and interventional management. *Circ Cardiovasc Interv*. **2020**:13:e008687. DOI: 10.1161/circinterventions.120.008687.
121. Hayes SN, et al. Spontaneous coronary artery dissection: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. **2020**;76(8):961–984.
122. Elkayam U, et al. Pregnancy-associated acute myocardial infarction: a review of contemporary experience in 150 cases between 2006 and 2011. *Circulation*. **2014**;129(16):1695–1702.
123. Hayes SN, et al. Spontaneous coronary artery dissection: current state of the science: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. **2018**;137(19):523–557.
124. Tweet MS, et al. Spontaneous coronary artery dissection associated with pregnancy. *J Am Coll Cardiol*. **2017**;70(4):426–435.
125. Chan N, et al. Pregnancy and spontaneous coronary artery dissection: lessons from survivors and nonsurvivors. *Circulation*. **2022**;146(1):69–72.
126. Tweet MS, et al. The evidence on estrogen, progesterone, and spontaneous coronary artery dissection. *JAMA Cardiol*. **2019**;4(5):403–404.
127. Turley TN, et al. Susceptibility locus for pregnancyassociated spontaneous coronary artery dissection. *Circ Genom Precis Med*. **2021**;14(4):e003398.

128. Zekavat SM, et al. Fibrillar collagen variants in spontaneous coronary artery dissection. *JAMA Cardiol*. **2022**;7(4):396–406.
129. Adlam D, et al. Genome-wide association meta-analysis of spontaneous coronary artery dissection identifies risk variants and genes related to artery integrity and tissue-mediated coagulation. *Nat Genet*. **2023**;55(6):964–972.
130. Bremme KA. Haemostatic changes in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol*. **2003**;16(2):153–168.
131. Kamel H, et al. Risk of a thrombotic event after the 6-week postpartum period. *N Engl J Med*. **2014**;370(14):1307–1315.
132. Nichols KM, et al. Venous thromboembolism associated with pregnancy: JACC focus seminar. *J Am Coll Cardiol*. **2020**;76(18):2128–2141.
133. Elgendy IY, et al. Clinical characteristics and outcomes of women presenting with venous thromboembolism during pregnancy and postpartum period: findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost*. **2020**;120(10):1454–1462.
134. Lindqvist P, et al. Thrombotic risk during pregnancy: a population study. *Obstet Gynecol*. **1999**;94(4):595–599.
135. Liu X, et al. Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. **2021**;36(5):1213–1229.
136. Hibino M, et al. Blood pressure, hypertension, and the risk of aortic dissection incidence and mortality: results from the J-SCH Study, the UK Biobank Study, and a meta-analysis of cohort studies. *Circulation*. **2022**;145(9):633–644.
137. Kamel H, et al. Pregnancy and the risk of aortic dissection or rupture: a cohort-crossover analysis. *Circulation*. **2016**;134(7):527–533.
138. Wang Y, et al. Aortic dissection during pregnancy and puerperium: contemporary incidence and outcomes in the United States. *J Am Heart Assoc*. **2023**;12(9):e028436.
139. Yuan SM. Aortic dissection during pregnancy: a difficult clinical scenario. *Clin Cardiol*. **2013**;36(10):576–584.
140. Braverman AC, et al. Clinical features and outcomes of pregnancy-related acute aortic dissection. *JAMA Cardiol*. **2021**;6(1):58–66.
141. Bowen CJ, et al. Targetable cellular signaling events mediate vascular pathology in vascular Ehlers-Danlos syndrome. *J Clin Invest*. **2020**;130(2):686–698.
142. Habashi JP, et al. Oxytocin antagonism prevents pregnancy-associated aortic dissection in a mouse model of Marfan syndrome. *Sci Transl Med*. **2019**;11(490):eaat4822.
143. Green JB. Cardiovascular consequences of gestational diabetes. *Circulation*. **2021**;143(10):988–990.
144. Thirunavukarasu S, et al. Maternal cardiac changes in women with obesity and gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. **2022**;45(12):3007–3015.
145. Minhas AS, et al. Association of gestational diabetes with subclinical cardiovascular disease. *JACC Adv*. **2024**;3(8):101111.
146. Munira Z, et al. Insights into the U.S. Maternal Mortality Crisis: An International Comparison. https://www.commonwealthfund.org/publications/issue-briefs/2024/jun/insights-us-maternalmortality-crisis-international-comparison. Updated June 4, 2024. Accessed October 15, 2025.
147. Fitzsimmons E, et al. Differential outcomes for African-American Women with cardiovascular complications of pregnancy. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. **2020**;22(12):64.
148. Tucker MJ, et al. The Black-White disparity in pregnancy-related mortality from 5 conditions: differences in prevalence and case-fatality rates. *Am J Public Health*. **2007**;97(2):247–251.
149. Miller EC, et al. Maternal race/ethnicity, hypertension, and risk for stroke during delivery admission. *J Am Heart Assoc*. **2020**;9(3):e014775.

150. Early ML, et al. Severe maternal morbidity and mortality in sickle cell disease in the national inpatient sample, 2012-2018. *JAMA Netw Open*. **2023**;6(2):e2254552.
151. Reidy KJ, et al. Fetal-not maternal-APOL1 genotype associated with risk for preeclampsia in those with African Ancestry. *Am J Hum Genet*. **2018**;103(3):367–376.
152. Yoshida T, et al. Preeclampsia in mice carrying fetuses with APOL1 risk variants [preprint]. DOI: 10.1101/2024.03.20.586039. Posted on bioRxiv March 25, **2024**.
153. Howell EA, et al. Site of delivery contribution to black-white severe maternal morbidity disparity. *Am J Obstet Gynecol*. **2016**;215(2):143–152.
154. Howell EA. Reducing disparities in severe maternal morbidity and mortality. *Clin Obstet Gynecol*. **2018**;61(2):387–399.
155. Powell-Wiley TM, et al. Social determinants of cardiovascular disease. *Circ Res*. **2022**;130(5):782–799.
156. Force USPST, et al. Screening for preeclampsia: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. **2017**;317(16):1661–1667.
157. Cresswell JA, et al. Global and regional causes of maternal deaths 2009-20: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health*. **2025**;13(4):626–634.
158. Tyrmi JS, et al. Genetic risk factors associated with preeclampsia and hypertensive disorders of pregnancy. *JAMA Cardiol*. **2023**;8(7):674–683.
159. Kivioja A, et al. Increased risk of preeclampsia in women with a genetic predisposition to elevated blood pressure. *Hypertension*. **2022**;79(9):2008–2015.
160. Honigberg MC, et al. Polygenic prediction of preeclampsia and gestational hypertension. *Nat Med.* **2023**;29(6):1540–1549.
161. McGinnis R, et al. Variants in the fetal genome near FLT1 are associated with risk of preeclampsia. *Nat Genet*. **2017**;49(8):1255–1260.
162. Arany Z. Peripartum cardiomyopathy. *N Engl J Med*. **2024**;390(2):154–164.
163. Banayan J, et al. Cardiogenic shock in pregnancy: Analysis from the National Inpatient Sample. *Hypertens Pregnancy*. **2017**;36(2):117–123.
164. Ware JS, et al. Shared genetic predisposition in peripartum and dilated cardiomyopathies. *N Engl J Med*. **2016**;374(3):233–241.
165. Yokoyama T, et al. Enhancement of myocardial damage and alteration of lymphocyte subsets in murine model of postpartum myocarditis. *Am J Cardiovasc Pathol.* **1993**;4(4):343–351.
166. Onusko E, et al. Probenecid treatment improves outcomes in a novel mouse model of peripartum cardiomyopathy. *PLoS One*. **2020**;15(3):e0230386.
167. Hayakawa Y, et al. Inhibition of cardiac myocyte apoptosis improves cardiac function and abolishes mortality in the peripartum cardiomyopathy of Galpha(q) transgenic mice. *Circulation*. **2003**;108(24):3036–3041.
168. Faden MS, et al. A nationwide evaluation of spontaneous coronary artery dissection in pregnancy and the puerperium. *Heart*. **2016**;102(24):1974–1979.
169. Tarr I, et al. Exploring the genetic architecture of spontaneous coronary artery dissection using whole-genome sequencing. *Circ Genom Precis Med*. **2022**;15(4):e003527.
170. Kaadan MI, et al. Prospective cardiovascular genetics evaluation in spontaneous coronary artery dissection. *Circ Genom Precis Med*. **2018**;11(4):e001933.
171. Carss KJ, et al. Spontaneous coronary artery dissection: insights on rare genetic variation from genome sequencing. *Circ Genom Precis Med*. **2020**;13(6):e003030.
172. Nasiell J, Lindqvist PG. Aortic dissection in pregnancy: the incidence of a life-threatening disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* **2010**;149(1):120–121.
173. 173. De Martino A, et al. Acute aortic dissection and pregnancy: Review and meta-analysis of incidence, presentation, and pathologic substrates. *J Card Surg*. **2019**;34(12):1591–1597.

174. James AH. Venous thromboembolism in pregnancy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. **2009**;29(3):326–331.
175. Cui J, et al. Spontaneous thrombosis in mice carrying the factor V Leiden mutation. *Blood*. **2000**;96(13):4222–4226.
176. Isermann B, et al. Tissue-restricted expression of thrombomodulin in the placenta rescues thrombomodulin-deficient mice from early lethality and reveals a secondary developmental block. *Development*. **2001**;128(6):827–838.
177. McClements L, et al. Impact of reduced uterine perfusion pressure model of preeclampsia on metabolism of placenta, maternal and fetal hearts. *Sci Rep*. **2022**;12(1):1111.
178. Morton JS, et al. Characterisation of the selective reduced uteroplacental perfusion (sRUPP) model of preeclampsia. *Sci Rep*. **2019**;9(1):9565.
179. Abitbol MM, et al. Production of experimental toxemia in the pregnant rabbit. *Am J Obstet Gynecol*. **1976**;124(5):460–470.
180. Losonczy G, et al. Increased peripheral resistance during reduced uterine perfusion pressure hypertension in pregnant rabbits. *Am J Med Sci*. **1992**;303(4):233–240.
181. Woods LL, Brooks VL. Role of the renin-angiotensin system in hypertension during reduced uteroplacental perfusion pressure. *Am J Physiol*. **1989**;257(1 pt 2):204–209.
182. Abitbol MM, et al. Placental lesions in experimental toxemia in the rabbit. *Am J Obstet Gynecol.* **1976**;125(7):942–948.
183. Abitbol MM, et al. Production of experimental toxemia in the pregnant dog. *Obstet Gynecol*. **1976**;48(5):537–548.
184. Peeters LL, et al. Uteroplacental blood flow during pregnancy in chronically catheterized guinea pigs. *Pediatr Res.* **1982**;16(9):716–720.
185. Ogden E, et al. Rise of blood pressure during ischemia of the gravid uterus. *Proc Soc Exp Biol Med*. **1940**;43(1):49–51.
186. Golden JG, et al. Experimental toxemia in the pregnant guinea pig (Cavia porcellus). *Lab Anim Sci*. **1980**;30(2 pt 1):174–179.
187. Leffler CW, et al. Effects of sodium chloride on pregnant sheep with reduced uteroplacental perfusion pressure. *Hypertension*. **1986**;8(1):62–65.
188. Clark KE, et al. A model for studying chronic reduction in uterine blood flow in pregnant sheep. *Am J Physiol.* **1982**;242(2):H297–H301.
189. Thatcher CD, et al. Pregnancy-induced hypertension: development of a model in the pregnant sheep. *Am J Obstet Gynecol.* **1986**;155(1):201–207.
190. Cavanagh D, et al. Pregnancy-induced hypertension: development of a model in the pregnant primate (Papio anubis). *Am J Obstet Gynecol.* **1985**;151(7):987–999.
191. Makris A, et al. Uteroplacental ischemia results in proteinuric hypertension and elevated sFLT-1. *Kidney Int.* **2007**;71(10):977–984.
192. Abitbol MM, et al. Experimental toxemia of pregnancy in the monkey, with a preliminary report on renin and aldosterone. *Am J Pathol.* **1977**;86(3):573–590.
193. Lara E, et al. Abnormal cerebral microvascular perfusion and reactivity in female offspring of reduced uterine perfusion pressure (RUPP) mice model. *J Cereb Blood Flow Metab*. **2022**;42(12):2318–2332.
194. Davisson RL, et al. Discovery of a spontaneous genetic mouse model of preeclampsia. *Hypertension*. **2002**;39(2 pt 2):337–342.
195. Sones JL, et al. Decidual Cox2 inhibition improves fetal and maternal outcomes in a preeclampsia-like mouse model. *JCI Insight*. **2016**;1(3):e75351.
196. Gelber SE, et al. Prevention of defective placentation and pregnancy loss by blocking innate immune pathways in a syngeneic model of placental insufficiency. *J Immunol*. **2015**;195(3):1129–1138.

197. Gillis EE, et al. The Dahl salt-sensitive rat is a spontaneous model of superimposed preeclampsia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. **2015**;309(1):62–70.
198. Takushima S, et al. Changes in the nitric oxide-soluble guanylate cyclase system and natri uretic peptide receptor system in placentas of pregnant Dahl salt-sensitive rats. *J Obstet Gynaecol Res*. **2015**;41(4):540–550.
199. Gillis EE, et al. Sildenafil treatment ameliorates the maternal syndrome of preeclampsia and rescues fetal growth in the dahl salt-sensitive rat. *Hypertension*. **2016**;67(3):647–653.
200. Takimoto E, et al. Hypertension induced in pregnant mice by placental renin and maternal angiotensinogen. *Science*. **1996**;274(5289):995–998.
201. Bohlender J, et al. Rats transgenic for human renin and human angiotensinogen as a model for gestational hypertension. *J Am Soc Nephrol.* **2000**;11(11):2056–2061.
202. Haase N, et al. RNA interference therapeutics targeting angiotensinogen ameliorate preeclamptic phenotype in rodent models. *J Clin Invest*. **2020**;130(6):2928–2942.
203. Irani RA, Xia Y. Renin angiotensin signaling in normal pregnancy and preeclampsia. *Semin Nephrol.* **2011**;31(1):47–58.
204. Lai Z, et al. A critical role of interleukin-10 in modulating hypoxia-induced preeclampsia-like disease in mice. *Hypertension*. **2011**;57(3):505–514.
205. Cubro H, et al. Mechanisms of vascular dysfunction in the interleukin-10-deficient murine model of preeclampsia indicate nitric oxide dysregulation. *Kidney Int*. **2021**;99(3):646–656.
206. Chatterjee P, et al. Interleukin 10 deficiency exacerbates toll-like receptor 3-induced preeclampsia-like symptoms in mice. *Hypertension*. **2011**;58(3):489–496.
207. Chatterjee P, et al. Interleukin-4 deficiency induces mild preeclampsia in mice. *J Hypertens*. **2013**;31(7):1414–1423.
208. Alexander BT, et al. Tumor necrosis factor-alpha-induced hypertension in pregnant rats results in decreased renal neuronal nitric oxide synthase expression. *Am J Hypertens*. **2002**;15(2 pt 1):170–175.
209. LaMarca BB, et al. Role of endothelin in mediating tumor necrosis factor-induced hypertension in pregnant rats. *Hypertension*. **2005**;46(1):82–86.
210. Tinsley JH, et al. Toll-like receptor 3 activation during pregnancy elicits preeclampsia-like symptoms in rats. *Am J Hypertens*. **2009**;22(12):1314–1319.
211. Fan M, et al. LPS induces preeclampsia-like phenotype in rats and HTR8/SVneo cells dysfunction through TLR4/p38 MAPK Pathway. *Front Physiol*. **2019**;10:1030.
212. Faas MM, et al. A new animal model for human preeclampsia: ultra-low-dose endotoxin infusion in pregnant rats. *Am J Obstet Gynecol.* **1994**;171(1):158–164.
213. Cotechini T, et al. Inflammation in rat pregnancy inhibits spiral artery remodeling leading to fetal growth restriction and features of preeclampsia. *J Exp Med*. **2014**;211(1):165–179.
214. 214. de Alwis N, et al. The L-NAME mouse model of preeclampsia and impact to long-term maternal cardiovascular health. *Life Sci Alliance*. **2022**;5(12):e202201517.
215. Ramesar SV, et al. Sildenafil citrate improves fetal outcomes in pregnant, L-NAME treated, Sprague-Dawley rats. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* **2010**;149(1):22–26.
216. Soobryan N, et al. The effects of sildenafil citrate on uterine angiogenic status and serum inflammatory markers in an L-NAME rat model of preeclampsia. *Eur J Pharmacol.* **2017**;795:101–107.
217. Molnar M, et al. Prolonged blockade of nitric oxide synthesis in gravid rats produces sustained hypertension, proteinuria, thrombocytopenia, and intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol.* **1994**;170(5 pt 1):1458–1466.
218. Buhimschi I, et al. Pre-eclampsia-like conditions produced by nitric oxide inhibition: effects of L-arginine, D-arginine and steroid hormones. *Hum Reprod*. **1995**;10(10):2723–2730.
219. Martinez-Fierro ML, et al. Fibroblast growth factor type 2 (FGF2) administration attenuated the clinical

manifestations of preeclampsia in a murine model induced by L-NAME. *Front Pharmacol*. **2021**;12:663044.
220. Lu F, et al. The effect of over-expression of sFlt-1 on blood pressure and the occurrence of other manifestations of preeclampsia in unrestrained conscious pregnant mice. *Am J Obstet Gynecol*. **2007**;196(4):396.e1–7.
221. Kuhnel E, et al. Placental-specific overexpression of sFlt-1 alters trophoblast differentiation and nutrient transporter expression in an IUGR mouse model. *J Cell Biochem*. **2017**;118(6):1316–1329.
222. Vogtmann R, et al. Circulating maternal sFLT1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1) is sufficient to impair spiral arterial remodeling in a preeclampsia mouse model. *Hypertension*. **2021**;78(4):1067–1079.
223. Bridges JP, et al. Oxidative stress contributes to soluble fms-like tyrosine kinase-1 induced vascular dysfunction in pregnant rats. *Am J Hypertens*. **2009**;22(5):564–568.
224. Li Z, et al. Recombinant vascular endothelial growth factor 121 attenuates hypertension and improves kidney damage in a rat model of preeclampsia. *Hypertension*. **2007**;50(4):686–692.
225. Ahmed A, et al. A new mouse model to explore therapies for preeclampsia. *PLoS One*. **2010**;5(10):e13663.
226. Qing X, et al. Targeted inhibition of complement activation prevents features of preeclampsia in mice. *Kidney Int*. **2011**;79(3):331–339.
227. Kanasaki K, et al. Deficiency in catechol-O-methyltransferase and 2-methoxyoestradiol is associated with pre-eclampsia. *Nature*. **2008**;453(7198):1117–1121.
228. Parchem JG, et al. Loss of placental growth factor ameliorates maternal hypertension and preeclampsia in mice. *J Clin Invest*. **2018**;128(11):5008–5017.
229. Doridot L, et al. Preeclampsia-like symptoms induced in mice by fetoplacental expression of STOX1 are reversed by aspirin treatment. *Hypertension*. **2013**;61(3):662–668.
230. Collinot H, et al. Preeclampsia induced by STOX1 overexpression in mice induces intrauterine growth restriction, abnormal ultrasonography and BOLD MRI signatures. *J Hypertens*. **2018**;36(6):1399–1406.
231. Perschbacher KJ, et al. Reduced mRNA expression of RGS2 (regulator of G protein signaling-2) in the placenta is associated with human preeclampsia and sufficient to cause features of the disorder in mice. *Hypertension*. **2020**;75(2):569–579.
232. Holobotovskyy V, et al. Regulator of G protein signaling 5 is a determinant of gestational hypertension and preeclampsia. *Sci Transl Med*. **2015**;7(290):290ra88.
233. Sandgren JA, et al. Arginine vasopressin infusion is sufficient to model clinical features of preeclampsia in mice. *JCI Insight*. **2018**;3(19):e99403.
234. Santillan MK, et al. Vasopressin in preeclampsia: a novel very early human pregnancy biomarker and clinically relevant mouse model. *Hypertension*. **2014**;64(4):852–859.
235. Scroggins SM, et al. Elevated vasopressin in pregnant mice induces T-helper subset alterations consistent with human preeclampsia. *Clin Sci (Lond)*. **2018**;132(3):419–436.
236. Ramdin S, et al. Physiological characterization of an arginine vasopressin rat model of preeclampsia. *Syst Biol Reprod Med*. **2022**;68(1):55–69.
237. Ho L, et al. ELABELA deficiency promotes preeclampsia and cardiovascular malformations in mice. *Science*. **2017**;357(6352):707–713.
238. Pritchard N, et al. ELABELA/APELA levels are not decreased in the maternal circulation or placenta among women with preeclampsia. *Am J Pathol*. **2018**;188(8):1749–1753.
239. Georgiadou D, et al. Peptide hormone ELABELA enhances extravillous trophoblast differentiation, but placenta is not the major source of circulating ELABELA in pregnancy. *Sci Rep*. **2019**;9(1):19077.

Перевод поступил в редакцию: | Received: 10.05.2026
Перевод принят: | Accepted: 27.06.2026