

10.21518/2079-701X-2018-7-54-58

С.В. АПРЕСЯН, д.м.н., профессор, В.И. ДИМИТРОВА, к.м.н., С.А. ПАПОЯН, к.м.н., В.А. ЛЮБЕШКИНА, О.А. СЛЮСАРЕВА, к.м.н.
Городская клиническая больница им. Ф.И. Иноземцева Департамента здравоохранения г. Москвы

РОЛЬ ФАКТОРОВ РИСКА

В ВЫБОРЕ МЕТОДА ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕРОДОВЫХ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Венозные тромбозы являются достаточно редким осложнением послеродового периода. Однако занимают устойчивые позиции в структуре материнской смертности в мире, относясь к так называемой группе неуправляемых причин. Нами проведен ретроспективный анализ родов у родильниц, поступивших в отделение сосудистой хирургии ГКБ им. Ф.И. Иноземцева с венозными тромбозными осложнениями в период 2015–2017 гг. В результате выявлены наиболее значимые факторы риска послеродовых венозных тромботических осложнений. Эти факторы риска должны быть тщательно рассмотрены с целью выбора метода тромбопрофилактики в послеродовом периоде.

Ключевые слова: тромбозы, послеродовой период, бемипарин.

S.V. APRESYAN, MD, Prof., V.I. DIMITROVA, PhD in medicine, S.A. PAPOYAN, PhD in medicine, V.A. LIUBESHKINA, O.A. SLYUSAREVA, PhD in medicine
City Clinical Hospital named after F.I. Inozemtsev, Moscow Healthcare Department, Moscow

SIGNIFICANCE OF RISK FACTORS IN THE PREVENTION OF POSTPARTUM VEIN THROMBOEMBOLIC DISEASE

Venous thromboembolism is a rare complication of the postpartum period. However, it holds a stable position in the maternal mortality pattern throughout the world, classified as the so-called group of beyond control causes. We have conducted a retrospective analysis of labour in puerperas, who were admitted to the Vascular Surgery Department of Inozemtsev State Clinical Hospital with venous thromboembolic complications in the period from 2015 to 2017. The analysis identified the most significant risk factors for postpartum venous thrombotic complications. These risk factors should be carefully examined to choose a thromboprophylaxis method in the postpartum period.

Keywords: thrombosis, postpartum period, bemiparin.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Проблемы своевременной диагностики, лечения и профилактики венозных тромбозных осложнений (ВТЭО) являются одной из актуальных проблем современного акушерства. В структуре причин материнской смертности, хоть и не первостепенное место, занимает акушерская эмболия [1]. Материнская смертность составляет 0,1 на 100 000 родов при вагинальном родоразрешении и в 10 раз выше (1–1,6 на 100 000) после кесарева сечения [2]. Венозные тромбозы и эмболии относятся к неуправляемым причинам материнской смертности, что делает вопрос профилактики ВТЭО наиболее актуальным [3]. Понятие ВТЭО включает в себя тромбозы глубоких и поверхностных вен, а также тромбоз легочной артерии. Из года в год частота подобных осложнений у беременных и родильниц сохраняется на одном уровне 0,3–0,5% от общего количества родов. У беременных риск венозных тромбозов возрастает в 5 раз по сравнению с общепопуляционными значениями, еще больше увеличиваясь в послеродовом периоде. Предрасполагают к венозным тромбозам у беременных как гормональные гестационные изменения, так и механический застой крови в венах нижних конечностей и малого таза. Состояние гиперкоагуляции является нормальным при беременности за счет активации тканевых факторов тромбоцитарного гемостаза, коагуляционные свойства крови усиливаются с течением

беременности, достигая кульминации перед родами, обеспечивая тем самым безопасность родов, предотвращая массивную кровопотерю [4, 5]. Чтобы определить необходимость тромбопрофилактики, требуется определение степени риска ВТЭО, пересчитываемой при каждой госпитализации в стационар [6]. Наследственная тромбофилия или семейный анамнез в сочетании с ВТЭО в анамнезе присваивает сразу высокую степень риска и требует назначения постоянной тромбопрофилактики таким пациенткам низкомолекулярными гепаринами (НМГ) в течение всей беременности и 6 нед. послеродового периода [4, 7]. Британский королевский колледж определяет и другие факторы риска, такие как возраст, ожирение, курение, высокий паритет, использование вспомогательных репродуктивных технологий и наличие варикозного расширения вен [8]. При наличии менее двух факторов риск ВТЭО является минимальным и не требует медикаментозной тромбопрофилактики. В послеродовом периоде эластическая компрессия нижних конечностей рекомендована всем группам риска, а медикаментозная тромбопрофилактика может продолжаться от 1 до 6 нед. Оставаясь препаратом выбора для профилактики и терапии тромбозных осложнений, гепарин за последние десятилетия уступил первенство НМГ, проявившим более эффективную противотромботическую активность и достоверно более низкую выраженность геморрагических осложнений, других побочных эффектов, характерных для нефракционированного гепарина

(НГ) [5, 7]. Одно из важнейших качественных отличий НМГ от НГ – способность существенно не удлинять активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ), что связано с анти-АТ-III-активностью, с воздействием на фактор Ха и ингибированием внешнего пути свертывания, что демонстрирует более предсказуемый антикоагуляционный эффект, связанный с большей биодоступностью и влиянием на внешний путь свертывания. Однако различные препараты НМГ неодинаково влияют на систему гемостаза и не являются полными аналогами, поэтому нельзя автоматически экстраполировать результаты клинических исследований с применением одного препарата на другой. Одним из представителей группы НМГ является бемипарин натрия – первый и единственный представитель второй генерации НМГ с уникальной, не имеющей аналогов и оригинальной молекулой. Бемипарин натрия (Цибор) проявляет минимальную анти-IIa-активность в дозах более 5000 МЕ и не удлиняет значительно коагуляционные показатели – АЧТВ, ТВ и ПВ [4]. Согласно литературным данным, бемипарин натрия обладает рядом преимуществ, позволяющим отнести препарат к новой генерации НМГ: наименьшая молекулярная масса, наибольшее соотношение анти-Ха/анти-IIa-активности (8:1), наибольший период полувыведения и наибольшая продолжительность анти-Ха-активности в плазме крови, наибольшая активность в отношении стимулирования высвобождения TFPI, который потенцирует антикоагулянтный эффект, обеспечивая высокую эффективность в профилактике тромбозов у всех групп оперированных пациентов и высокую безопасность относительно развития кровотечений.

Цель исследования: усовершенствовать выбор метода тромбопрофилактики в послеродовом периоде за счет определения наиболее значимых факторов риска ВТЭО при беременности и родах.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Ф.И. Иноземцева ДЗМ». В ретроспективное сравнительное исследование было включено 47 родильниц, поступивших в отделение сосудистой хирургии ГКБ им. Ф.И. Иноземцева с ВТЭО с 01.05.2015 по 30.04.2017 г.

Критерии включения: в исследование включены пациентки 30–36 лет с тромбозами поверхностных и глубоких вен, осложнившими течение послеродового периода.

Критерии исключения: наличие наследственных тромбофилий и эпизода венозного тромбоза в анамнезе, так как данные пациентки относятся к группе высокого риска тромботических осложнений во время беременности и, как правило, начинают длительный курс медикаментозной тромбопрофилактики антенатально.

В итоге в исследование включены 47 родильниц, у которых не была проведена тромбопрофилактика после родов или была проведена коротким курсом. Пациенток разделили на 2 группы, соответствующие методу родоразрешения (*табл. 1*).

Клинико-анамнестический метод – изучение соматического и акушерского анамнеза, особенности течения вагинальных и абдоминальных родов.

Полученные данные подвергали статистической обработке с использованием пакета программ STATISTICA 12,0; SPSS. Использовали метод описательной статистики с определением среднего арифметического, дисперсии, стандартного отклонения, 95%-ного доверительного интервала. Достоверность различий оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе исследования были получены данные об анамнезе, особенностях течения беременности, родов, послеродового периода. Средний возраст обследуемых родильниц колебался от 30 до 36 лет и составил в среднем $33 \pm 2,1$. При анализе медико-социальной характеристики групп не было выявлено статистически значимых различий в среднем возрасте, в возрасте менархе, показателях, характеризующих менструальную и репродуктивную функцию (*табл. 2*). Во всех группах отмечен высокий показатель индекса массы тела, инфекций мочеполовой системы, варикозного расширения вен нижних конечностей. В группах тромбоза глубоких вен отмечено, что каждая 4-я пациентка страдает артериальной гипертензией, а у каждой 3-й в анамнезе оперативное вмешательство на органах малого таза.

При анализе течения беременности у обследуемых родильниц выявлено, что большинство протекало с угрозой прерывания, на фоне гестационной анемии и обострения инфекционного процесса мочевыводящих путей, у каждой второй течение беременности осложнялось преэклампсией. В 1-й группе пациенток после самопроизвольных родов отмечена в 2 раза выше частота акушерских кровотечений. Во 2-й группе каждая вторая беременная

Таблица 1. Дизайн исследования, n

Ретроспективное сравнительное исследование			
Самопроизвольные роды (n = 29)		Абдоминальные роды (n = 18)	
подгруппа 1	подгруппа 2	подгруппа 3	подгруппа 4
Тромбоз поверхностных вен	Тромбоз глубоких вен	Тромбоз поверхностных вен	Тромбоз глубоких вен
21	8	2	16

родоразрешалась путем операции кесарева сечения преждевременно, в экстренном порядке – в связи с повышением артериального давления (табл. 3).

Всем пациенткам, поступившим в отделение сосудистой хирургии, было проведено лечение НМГ 1-го и 2-го поколения. 88% женщин с тромбозами поверхностных вен выполнено оперативное лечение, при тромбозе глубоких вен оперативное лечение проведено у 1-й (4%) пациентки. Осложнений тромбозов в виде тромбозов ветвей легочных артерий в исследуемых группах пациенток не наблюдалось.

ОБСУЖДЕНИЕ

Из проведенного ретроспективного анализа определены основные факторы риска ВТЭО: возраст старше 35 лет, ожирение (ИМТ > 30 кг/м²), курение в анамнезе, паритет, варикозное расширение вен нижних конечностей, хронические инфекции мочевыводящей системы. При оценке необходимости послеродовой тромбопрофилактики необходимо отметить особенности течения беременности: угрозу прерывания, гестационную анемию, обострение инфекций мочеполовой системы, преэклампсию. Следует обращать особое внимание на пациенток после кровотечения. Пошаговая оценка факторов

риска ВТЭО позволяет правильно определить необходимый метод тромбопрофилактики и продолжительность его применения (рис.).

На основании наличия признанных факторов риска ВТЭО Британским королевским колледжем разработан алгоритм ante- и постнатальной тромбопрофилактики (табл. 4) [9].

Понятие ВТЭО включает в себя тромбозы глубоких и поверхностных вен, а также тромбоз ветвей легочной артерии. Из года в год частота подобных осложнений у беременных и родильниц сохраняется на одном уровне 0,3–0,5% от общего количества родов

В проведенном нами исследовании подтверждена значимость известных факторов риска и выявлены недостатки их оценки в родах, приведшие к возникновению ВТЭО. Так, в 1-й группе пациенток тромбопрофилактика не проводилась вовсе либо в объеме эластической компрессии нижних конечностей. В группе 2 медикаментозная тромбопрофилактика проводилась всем родильницам, учитывая оперативное родоразрешение,

НМГ 1-го поколения по схеме в течение 24 ч. Очевидно, что данный курс не учитывал сроки и показания к кесареву сечению. Пациенткам, родоразрешенным в экстренном порядке, преждевременно – в связи с начавшимся кровотечением либо на фоне преэклампсии, должен быть рекомендован продленный курс медикаментозной тромбопрофилактики на 10 дней послеоперационного периода в сочетании с эластической компрессией нижних конечностей. Традиционно у беременных и родильниц с целью медикаментозной тромбопрофилактики используют НМГ. В настоящее время известен лишь один препарат НМГ 2-го поколения – бемипарин. Бемипарин является НМГ новой генерации. Препарат имеет среднюю молекулярную массу 3,6 кДа, причем 74,6% фракций имеет массу 2–6 кДа, а доля гепариновых фракций с массой выше 6 кДа намного ниже, чем у других НМГ. Таким образом, бемипарин облада-

Таблица 2. Медико-социальная характеристика пациенток сравниваемых групп

Группа подгруппа	Самопроизвольные роды		Абдоминальные роды	
	1 (n = 21)	2 (n = 8)	4 (n = 2)	5 (n = 16)
параметры				
Возраст, годы (M ± m)	33 ± 3,2	36 ± 2,1	35 ± 2,1	34 ± 2,5
Индекс массы тела, кг/м ² (M ± m)	32,2 ± 3,2	35 ± 3,8	33,4 ± 2,2	32,5 ± 3,2
Курение в анамнезе	4 (19)	3 (37)	0	3 (19)
Возраст менархе, годы (M ± m)	14 ± 1,2	13 ± 1,8	13 ± 1,2	14 ± 1,6
Возраст начала половой жизни, годы (M ± m)	19 ± 4,2	20 ± 2,2	19 ± 2,8	20 ± 2,3
Характеристика менструальной функции:				
• не нарушена	19 (90)	5 (63)	2 (100)	10 (63)
• нарушена	2 (10)	3 (37)		6 (37)
Беременности и их исходы:				
• Роды, n (%)	21 (100)	6 (75)	2 (100)	8 (50)
• Среднее количество родов в анамнезе	3,4	3,2	2,5	1,8
• Артифициальные аборты, n (%)	18 (86)	7 (88)	1 (50)	3 (19)
• Выкидыш, n (%)	8 (38)	2 (25)	1 (50)	6 (38)
• Внематочная беременность, n (%)	0	0	0	1 (6)
Гинекологические заболевания, n (%)	9 (43)	5 (63)	1 (50)	9 (56)
Хирургические вмешательства на органах малого таза, n (%)	2 (9)	3 (38)	0	7 (44)
Соматические заболевания:				
• Варикозное расширение вен н/к, n (%)	21 (100)	6 (75)	2 (100)	12 (75)
• Артериальная гипертензия, n (%)	3 (14)	3 (37)	0	4 (25)
• Инфекция мочевыводящих путей, n (%)	16 (76)	6 (75)	1 (50)	14 (88)

Таблица 3. Осложнения беременности и родов у женщин исследуемых групп, n (%)

Группа	Самопроизвольные роды		Абдоминальные роды	
	1 (n = 21)	2 (n = 8)	4 (n = 2)	5 (n = 16)
Угроза прерывания беременности	14 (67)	5 (63)	2 (100)	9 (56)
Преждевременные роды	3 (14)	1 (13)	1 (50)	10 (63)
Преэклампсия	12 (57)	5 (63)	2 (100)	11 (69)
Гестационная артериальная гипертензия	5 (24)	2 (25)	1 (50)	10 (63)
Акушерские кровотечения	9 (43)	3 (38)	0	3 (19)
Гестационная анемия	18 (86)	6 (75)	2 (100)	13 (81)
Гестационный пиелонефрит, бактериурия	14 (67)	3 (38)	2 (100)	7 (44)

активность бемипарина составляет 80–110 МЕ/мг, а анти-IIa-активность – 5–10 МЕ/мг, т. е. соотношение анти-Xa/анти-IIa-активности составляет 8:1. Биодоступность бемипарина, как и у остальных НМГ, очень высокая и после подкожного введения достигает 96%. В многочисленных клинических исследованиях, в сравнении с 1-м поколением НМГ, бемипарин демонстрирует схожую клиническую эффективность с меньшим количеством побочных реакций [10].

В отношении беременных и рожениц разработаны следующие схемы медикаментозной тромбопрофилактики: эноксапарин 40 мг x 1 р/сут подкожно; дальтепарин 5000 Ед x 1 р/сут подкожно; бемипарин 3500 МЕ x 1 р/сут подкожно.

ет наименьшей молекулярной массой из всех используемых сегодня НМГ. Именно низкомолекулярные фракции определяют анти-Xa-активность, а избыток средне- и высокомолекулярных фракций дает анти-IIa-активность, т. е. активность в отношении тромбина, что повышает риск развития кровотечений. Анти-Xa-

Одним из представителей группы НМГ является бемипарин натрия – первый и единственный представитель второй генерации НМГ с уникальной, не имеющей аналогов и оригинальной молекулой

Таблица 4. Алгоритм анте- и постнатальной тромбопрофилактики


Факторы риска	Рекомендуемая тактика
Эпизод ВТЭО в анамнезе Предшествовавшая антенатальная профилактика Тромбофилия высокого риска Тромбофилия низкого риска в сочетании с семейным анамнезом по ВТЭО	Постнатальная профилактика не менее 6 недель
Экстренное кесарево сечение Ожирение (ИМТ > 40 кг/м ²) Любое оперативное вмешательство в раннем послеродовом периоде Сопутствующие заболевания – онкологические, сердечная недостаточность, системная красная волчанка, полиартропатия, нефротический синдром, сахарный диабет 1-го типа	Постнатальная профилактика не менее 10 дней
Ожирение (ИМТ > 30 кг/м ²) Возраст старше 35 лет Паритет более 3 родов Курение Плановое кесарево сечение Отягощенный по ВТЭО семейный анамнез Варикозное расширение вен Преэклампсия Многоплодная беременность Преждевременные роды Мертворождение Послеродовое кровотечение	При наличии более 2 факторов продолжительность профилактики не менее 10 дней При наличии 1 фактора риска следует рекомендовать активизацию, регидратацию

Рисунок Концепция многоуровневого моделирования факторов риска для ВТЭО в послеродовом периоде



Продолжительность курса – 10 дней [11]. Несколько клинических исследований доказали эффективность 5-дневного курса бемипарином, не уступающего 10-дневному курсу тромбопрофилактики [12, 13].

На сегодняшний день, несмотря на существующие международные рекомендации, проблема профилактики ВТЭО остается крайне острой. В РФ адекватная профилактика венозного тромбоза проводится только каждой четвертой пациентке: врачей пугают риск кровотечения, а также дороговизна препаратов. Добиться измене-

ния ситуации возможно только с помощью стандартизации способов профилактики, повсеместного внедрения современных высокоэффективных методик и препаратов, разработки и утверждения национальных клинических рекомендаций, инструкций и стандартов терапии и профилактики тромбозов на основе совокупного мирового опыта, подкрепленного данными доказательной медицины. 

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коноплянников А.Г. Отчет главного акушера-гинеколога ДЗ г. Москвы. М., 2017г./ Konoplyannikov AG. Report of the chief obstetrician-gynecologist of the Moscow Healthcare Department. М., 2017.
2. Соловьева А.В., Стуров В.Г., Руднева О.Д. Тромбозы: что? где? когда? Современные подходы к профилактике тромбоземболических осложнений во время беременности. *Status praesens* 2016, 3(32). / Solovieva AV, Sturov VG, Rudneva OD. Thrombosis: what? where? when? Modern approaches to the prevention of thromboembolic complications during pregnancy. *Status praesens* 2016, 3 (32).
3. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия, 2017. / Radzinsky VE. Obstetric aggression, 2017.
4. Макацария А.Д., Воробьев А.В. Патогенетические особенности профилактики тромбоземболических осложнений у онкологических больных. *Медицинский совет*, 2016, 2: 79-85. / Makatsariya AD, Vorobiev AV. Pathogenetic features of prophylaxis of thrombohemorrhagic complications in cancer patients. *Meditsinsky Sovet*, 2016, 2: 79-85.
5. Макацария А.Д. и соавт. Тромбоземболические осложнения в акушерско-гинекологической практике. Руководство для врачей под ред. А.Д. Макацария. М.: МИА, 2011. / Makatsaria AD, et al. Thrombohemorrhagic complications in acupuncture-gynecologic practice. Guide for practitioners under the editorship of Makatsaria AD. М.: MIA, 2011.
6. Sultan A et al. Impact of risk factors on the timing of first postpartum venous thromboembolism: a population-based cohort study from England. *Blood*, 2014, 124(18): 2872-2880.
7. Тотчиев Г.Ф., Тарек Ф. Венозные тромбоземболические осложнения в акушерстве и гинекологии. *Медицинский совет*, 2017, 2: 142-144. / Totchiev GF, Tarek F. Venous thromboembolic complications in obstetrics and gynaecology. *Meditsinsky Sovet*, 2017, 2: 142-144.
8. Sultan A et al. Risk factors for first venous thromboembolism around pregnancy: a population-based cohort study from the United Kingdom. *Blood*, 2013 May 2, 121(19): 3953-61. Epub 2013 Apr 2.
9. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. *Green-top Guideline*, 2017, 37a.
10. Alalaf SK et al. Bemiparin versus enoxaparin as thromboprophylaxis following vaginal and abdominal deliveries: a prospective clinical trial. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2015.
11. Gonzalez JM. Use of bemiparin in pregnancy and puerperium. LAB. FCOS. ROVI S.A. MEDICAL DPT. 2012, 12.
12. Cruz M и соавт. Профилактика тромботических осложнений после операции кесарева сечения с использованием двух различных режимов терапии бемипарином. *Медицинский совет*, 2012, 2. / Cruz M, et al. Prevention of thrombotic complications after cesarean section using two different bemiparin therapy regimes. *Meditsinsky Sovet*, 2012, 2.
13. Стуров Н.В. Использование бемипарина в акушерстве. *Трудный пациент*, 2013, / Sturov NV. Use of bemiparin in obstetrics. *Trudny Patsient*, 2013, September.