

ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ

Тромбоэмболия легочной артерии представляет собой внезапную остановку кровотока в ветви легочной артерии вследствие закупорки ее тромбом или эмболом, является составной частью синдрома тромбоза системы верхней и нижней полых вен. В настоящее время эти заболевания принято рассматривать как компоненты единого патологического процесса – венозного тромбоэмболизма.

Ключевые слова: *тромбоэмболия легочной артерии, венозный тромбоэмболизм, беременность.*

S.V. AKINSHINA, PhD in medicine, V.O. BITSADZE, MD, Prof.
Sechenov First Moscow State University of the Ministry of Health of Russia
PULMONARY ARTERY EMBOLISM IN OBSTETRIC PRACTICES

The embolism of the pulmonary artery is a sudden stoppage of blood flow in the pulmonary artery branch due to a clot or embolus, which is part of the thrombosis syndrome of the upper and lower vena cava. These diseases are now treated as components of a single pathological venous thromboembolism.

Keywords: *Pulmonary artery embolism, venous thromboembolism, pregnancy.*

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) – одно из наиболее распространенных осложнений многих заболеваний послеоперационного и послеродового периодов, неблагоприятно влияющих на их течение и исход. ТЭЛА становится третьей по частоте причиной смерти в высокоразвитых странах, уступая только инфарктам, инсультам и злокачественным новообразованиям [1]. Несмотря на прогресс медицинской науки и высокий интерес к проблеме тромботических осложнений, в течение последних 40 лет заболеваемость венозным тромбоэмболизмом (ВТЭ) не имеет тенденций к снижению. Заболеваемость ВТЭ составляет 200 на 100 000; 0,1% населения ежегодно погибает от ТЭЛА, то есть 1 человек из 1 000 живущих на Земле [1, 2]. В экономически развитых странах, где за последние 30 лет удалось снизить материнскую смертность от геморрагических осложнений, гестозов и сепсиса, ТЭЛА на сегодняшний день является ведущей причиной материнской смертности [3]. В России смертность от тромбоэмболических осложнений колеблется от 1,5 до 2,7 на 10 000 родов и в структуре материнской смертности в 90-е гг. занимала 6–7-е место, при этом частота ТЭЛА и ее доля в структуре материнской смертности не имеет тенденции к снижению [4].

Актуальность проблемы ТЭЛА обусловлена не только тяжестью течения заболевания и высокой летальностью, но и трудностями его своевременной диагностики. По данным патолого-анатомических исследований, в 50–80% случаев ТЭЛА не диагностируется вообще, а правильный диагноз ТЭЛА имеет место при жизни лишь в трети случаев [5]. Летальность среди пациентов без патогенетической терапии составляет 40% и более, при массивной тромбоемболии достигает 70%, а при своевременно начатой терапии колеблется от 2 до 8%. Таким образом, своевременное начало антикоагулянтной тера-

пии позволяет в 4–6 раз снизить летальность при тромбоемболических осложнениях [6].

Венозные тромбозы магистральных вен приводят к тромбированию сосудов плаценты, ухудшают маточно-плацентарное кровообращение и внутриутробное состояние плода [7]. Таким образом, тромбоемболические осложнения создают реальную угрозу жизни и здоровью матери и плода и определяют рост материнской и перинатальной смертности.

Повышенное внимание к проблеме тромбоемболических осложнений во время беременности связано еще и с их тяжелыми отдаленными последствиями (прежде всего, посттромбофлебитическим синдромом и хронической легочной гипертензией). У 85% женщин после перенесенного во время беременности тромбоза глубоких вен (ТГВ) развивается хотя бы один признак посттромбофлебитического синдрома, а у 4% формируются трофические язвы [8]. Кроме того, посттромбофлебитический синдром намного чаще развивается, если тромбозы проявились во время беременности (в 80% случаев) по сравнению с общей популяцией (в 30–40% случаев) [9].

Со времени открытия Рудольфом Вирховым в 1884 г. трех главных факторов развития тромбов (замедление скорости кровотока, повреждение стенки сосуда, изменение свойств крови) были выявлены и изучены целый ряд факторов, предрасполагающих к тромбозу, однако даже при тщательном анализе всех факторов риска причина тромбозов в 50% случаев остается неизвестной (так называемые «идиопатические» тромбозы) [10].

Тромбоэмболия нередко развивается внезапно, без каких-либо предшествующих факторов риска. При массивной ТЭЛА часто не бывает времени, чтобы установить диагноз и начать адекватное лечение. Таким образом, тромбоемболические осложнения традиционно относят к непредотвратимым причинам материнской смертности.

ФАКТОРЫ РИСКА И ПАТОГЕНЕЗ

Физиологической беременности практически присуща триада Вирхова, предрасполагающая при неблагоприятных условиях к развитию тромбозов и тромбоземболий. В течение беременности наблюдается прогрессивное увеличение содержания прокоагулянтных факторов (VIII, VII, V, X, XII, VII, фибриногена), снижение активности антикоагулянтной системы за счет развития резистентности к активированному протеину С (APC) и снижения уровня протеина S на 40% [11]. Торможение фибринолиза при беременности связано с продукцией плацентой ингибитора активатора плазминогена 2-го типа (PAI-2), а также вследствие трехкратного увеличения экспрессии PAI-1 на эндотелии. Состояние гипофибринолиза усугубляется вследствие повышения уровня антиплазмина и ингибитора фибринолиза, активируемого тромбином (ТАФИ). Другим фактором, способствующим формированию протромботического потенциала, является венозный стаз, который начинает формироваться в конце первого триместра беременности. К 25–29-й неделе скорость венозного кровотока уменьшается на 50%, наибольшей степени венозный стаз достигает при сроке беременности 36 недель; исходная скорость кровотока восстанавливается через 6 недель после родоразрешения. При беременности венозное давление в среднем повышается на 10 мм рт. ст., чему способствует нарушение венозного оттока под давлением беременной матки и увеличение кровотока по маточной вене и внутренним подвздошным венам. Вследствие изменения гормонального фона при беременности в условиях избытка гестагенов происходит уменьшение тонуса вен, что также способствует развитию стаза. Кроме того, как при оперативных родах, так и при естественном родоразрешении происходит повреждение тазовых вен. С одной стороны, эволюционное значение физиологической гиперкоагуляции состоит в предотвращении чрезмерной кровопотери при родах, с другой стороны, при определенных неблагоприятных условиях оно может способствовать развитию тромботических осложнений.

Частота тромбоэмболических осложнений во время беременности составляет 2–5 на 1000 родов, что в 5–6 раз больше, чем в общей популяции [12, 13]. Вероятно, истинная частота тромбоэмболических осложнений, связанных с беременностью, еще больше, так как ТГВ в 38% случаев, а ТЭЛА – в 22% случаев развивается уже после выписки пациентки из акушерского стационара [14]. На сегодня считается, что ТГВ примерно с одинаковой частотой развиваются во время беременности и в послеродовом периоде, тогда как ТЭЛА наиболее часто наблюдается после родоразрешения. Следует отметить, что по сравнению с беременностью в послеродовом периоде ежедневный риск тромбоэмболических осложнений возрастает в 20–30 раз [14].

В настоящее время все большее распространение приобретают методы вспомогательных репродуктивных технологий. Стимуляция овуляции приводит к возникновению состояния гиперэстрогении. При этом, как и в случае применения оральных контрацептивов (ОК) и препаратов

менопаузальной гормональной терапии (МГТ), в результате воздействия экзогенных эстрогенов формируется состояние гиперкоагуляции. В еще большей степени эти изменения гемостаза развиваются при синдроме гиперстимуляции яичников. У женщин, включаемых в программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), имеет место объективно более высокий риск ВТЭ. Это связано с их более старшим возрастом, высокой распространенностью метаболического синдрома и сопутствующей патологии. Нельзя также не учитывать четкую взаимосвязь между бесплодием и тромбофилическими состояниями, как генетически обусловленными, так и приобретенными, включая антифосфолипидный синдром (АФС) [15].

Помимо этого, существует еще целый ряд приобретенных факторов риска развития венозных тромбозов во время беременности: оперативное родоразрешение (особенно экстренное), возраст старше 35 лет, состояния, сопровождающиеся ДВС-синдромом (гестоз, септические осложнения, тяжелая экстрагенитальная патология) (табл. 1) [12]. Особенно высокий риск тромбоэмболических осложнений при беременности характерен для женщин с тромбозами в анамнезе. По ретроспективным данным, частота рецидивов ВТЭ в последующую беременность достигает 15% [16], что может свидетельствовать о важной роли генетических факторов в развитии тромбоэмболических осложнений.

Таблица 1. Приобретенные факторы риска тромбоза во время беременности

- Оперативное вмешательство (кесарево сечение, операции на беременной матке, наложение акушерских щипцов)
- Осложнения беременности, сопровождающиеся ДВС-синдромом:
 - а) ревматические пороки сердца; застойная сердечная недостаточность; искусственные клапаны сердца
 - б) заболевания почек (приобретенный дефицит антитромбина III вследствие неселективной протеинурии при нефротическом синдроме), артериальная гипертензия
 - в) гестоз
 - г) акушерские кровотечения
 - д) гнойно-септические заболевания
 - е) инфекционные и воспалительные заболевания (воспалительные заболевания ЖКТ, мочевая инфекция)
- Возраст >35 лет
- Многорожавшие
- Ожирение (ИМТ >29 кг/м² до беременности)
- Тромбоз глубоких вен или тромбоэмболия в анамнезе
- Варикозное расширение вен
- Иммобилизация (например, при длительном токолизе, параличах, авиAPERелете)
- Дегидратация (рвота беременных)
- Синдром гиперстимуляции яичников
- Травма таза
- Злокачественные новообразования

ИМТ – индекс массы тела.

Однако, несмотря на столь тщательное изучение факторов риска ВТЭ, причина развития этого осложнения остается не известной приблизительно в половине случаев (т.е. наблюдаются так называемые идиопатические тромбозы) [13]. В последнее время все больше внимания уделяется изучению роли тромбофилических состояний в развитии как тромбоэмболических, так и акушерских осложнений.

Под тромбофилией понимают наследственные или приобретенные (АФС) аномалии в системе гемостаза, предполагающие к развитию тромбозов.

Исследования последних лет свидетельствуют о четкой связи генетических тромбофилий и АФС с такими осложнениями беременности, как синдром потери плода, внутриутробная задержка роста плода (ЗВУРП), внутриутробная гибель плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП), тяжелые формы гестоза [7, 15, 17, 18]. Если ранее роль тромбофилии в патогенезе осложнений беременности рассматривалась только с точки зрения процессов микротромбирования сосудов плацентарного ложа, то в настоящее время взгляды на патогенетическое влияние тромбофилии значительно расширились. Это связано с изучением роли системы гемостаза и нетромботических эффектов тромбофилии еще на этапах имплантации плодного яйца и инвазии трофобласта.

АФС является одним из наиболее важных факторов риска тромбозоэмболических осложнений во время беременности. На сегодняшний день под АФС понимают симптомокомплекс, сочетающий клинические признаки и лабораторные данные – наличие антифосфолипидных антител (АФА) в сочетании с артериальными и/или венозными тромбозами и/или акушерскими осложнениями (табл. 2) [19]. Во время беременности тромбозы манифестируют у 30% пациенток с АФС [20]. Риск рецидива ВТЭ при АФС значительно выше, чем в общей популяции и достигает 70% [21].

Патогенетическими механизмами развития тромбозов при АФС являются: взаимодействие с фосфолипидами эндотелиальных клеток и тромбоцитов, нарушение секреции простаглицина, нарушение контактной активации фибринолиза, ингибция тканевого активатора плазминогена (t-PA), тромбомодулина/протеина С/протеина S, индукция резистентности к APC.

Таблица 2. Современные критерии антифосфолипидного синдрома [19]

- Венозный или артериальный тромбоз (1 и более)*
- Акушерские осложнения:
 - Гибель морфологически нормального плода при сроке беременности > 10 недель
 - Преждевременные роды (< 34 недель беременности)
 - Тяжелые формы гестоза
 - Плацентарная недостаточность
 - 3 и > выкидыша при сроке беременности до 10 недель (при отсутствии гормональных и анатомических причин, хромосомных аномалий)
- Лабораторные критерии:
 - Волчаночный антикоагулянт
 - Антитела к кардиолипину
 - Антитела к b2-гликопротеину I

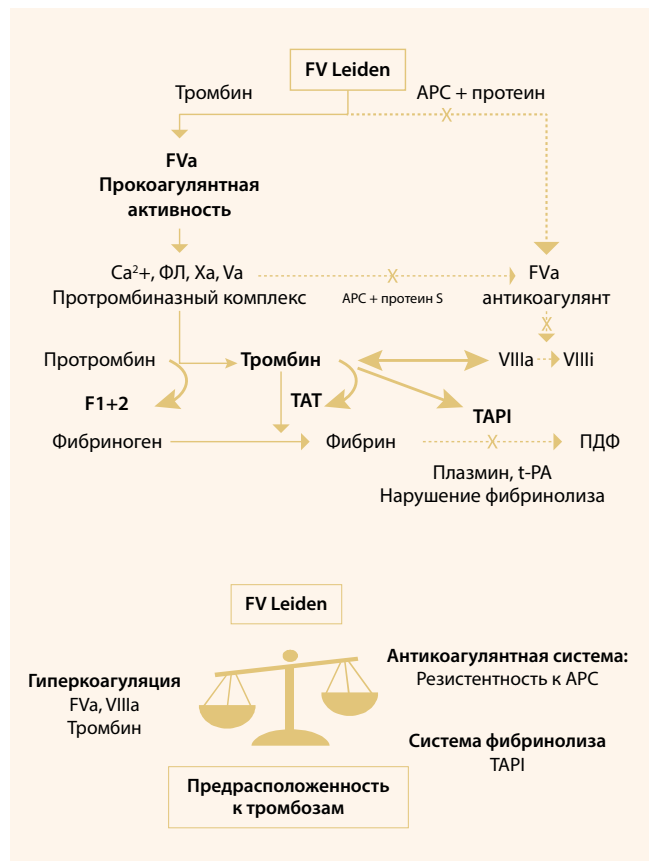
(1 и более)

Двукратное исследование с интервалом в 12 недель

* Для установления диагноза АФС достаточно одного лабораторного и одного клинического критерия.

При ряде тромботических состояний риск ВТЭ повышается более чем в 100 раз, особенно при наличии гомозиготных, мультигенных форм тромбофилии или комбинированных форм (генетические тромбофилии + АФС) [22]. В различных исследованиях показана взаимосвязь между развитием ВТЭ во время беременности и наличием таких мутаций, как FV Leiden, мутация протромбина G20210A, мутация MTHFR C677C, дефектов антикоагулянтной системы (дефицит антитромбина III, протеинов C и S) [23-26].

Рисунок 1. Нарушение баланса в системе гемостаза при мутации FV Leiden



Резистентность к APC встречается в среднем у 3–7% среди европейской популяции и у 20–30% пациентов с тромбозами [27]. Классическим примером резистентности к APC является мутация FV Leiden, при которой фактор V и VIII становится нечувствительным к инактивирующему влиянию протеина С, что приводит к избыточному формированию тромбина и торможению фибринолиза (рис. 1). Резистентность к APC также может иметь место и при других мутациях фактора V (FV Hong-Kong, FV Cambridge, HR11-гаплотип), а также при целом ряде приобретенных факторов, включая циркуляцию АФА и, что немаловажно, может сопровождать физиологическое течение беременности (табл. 3). В исследовании Gerhardt A. и соавт. (2000) у женщин с эпизодами ВТЭ во время беременности мутация FV Leiden выявлена почти в половине случаев (43,7%), в то время как в контрольной группе – только у 7,7% [28].

При сохранении прокоагулянтной активности фактора V повреждается его антикоагулянтная функция. Вследствие APC-резистентности не происходит деградация факторов Va и VIIIa. Это приводит к увеличению образования тромбина и возникновению состояния гиперкоагуляции.

Связываясь с тромбомодулином на эндотелиальной поверхности, тромбин увеличивает синтез TAP1. TAP1 ингибирует фибринолиз путем отщепления лизилового фрагмента от молекул фибрина, что предотвращает ее связывание с плазмином и t-PA.

Помимо генетических причин резистентности к APC существует и целый ряд приобретенных факторов (табл. 3). Резистентность к APC усугубляется при циркуляции АФА. При наличии физиологической резистентности к протеину С, которая развивается во время беременности, может произойти декомпенсация системы гемостаза и развитие тромбоза.

Таблица 3. Причины приобретенного дефицита протеина С и резистентности к APC

- Антифосфолипидный синдром
- ДВС-синдром
- Тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии
- Тяжелый гестоз
- Заболевания печени
- Послеоперационный период
- Инфекция, сепсис
- Злокачественные новообразования
- Острый респираторный дистресс-синдром
- Гемолитико-уремический синдром
- Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
- Прием оральный контрацептивов
- Уремия (нарушение активности протеина С при гемодиализе)
- Нарушение синтеза протеина С
- Дефицит витамина К
- Терапия L-аспарагиназой, метотрексатом, 5-фторурацилом
- Терапия непрямыми антикоагулянтами

Мутация протромбина G20210A ассоциируется с повышением уровня протромбина (активность фактора II достигает 130% и выше) и выявляется у 2–5% здорового населения. При этой мутации риск ВТЭ повышается в среднем в 3 раза [1]. Мутация протромбина G20210A была выявлена у 16,9% беременных с ВТЭ по сравнению с 1,3% в контрольной группе [28].

До 40% пациентов с тромбозами имеют комбинированные формы тромбофилии: сочетание мутации FV Leiden с мутацией протромбина G20210A. При этом риск тромбозов повышается в 50–80 раз, то есть риск ВТЭ становится сопоставимым с таковым при гомозиготной мутации FV Leiden [29].

Нарушения в системах протеина С и протеина S встречаются в среднем с частотой 0,14–0,5% в общей популяции и у 3,2% пациентов с тромбозами. Риск развития тромбоза во время беременности составляет от 3% до 10% для пациенток с дефицитом протеина С и 0–6% для пациенток с дефицитом протеина S. В послеродовом же периоде риск тромбозов повышается до 7–19% для пациенток с дефицитом протеина С и до 7–22% для пациенток с дефицитом протеина S [1, 30].

Имеющиеся на сегодня данные по риску развития тромбозомических осложнений во время беременности при наличии дефицита естественных антикоагулянтов представлены в таблице 4.

Гипергомоцистеинемия связывают с ранним развитием атеросклероза и повышением риска тромбозов. Наиболее часто причиной гипергомоцистеинемии является мутация метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR C677T. Тяжелые формы гипергомоцистеинемии встречаются относительно редко, однако в общей популяции умеренное повышение уровня гомоцистеина (>15 мкмоль/л) выявляется с частотой приблизительно 10% [30]. Ряд исследователей не считают мутацию MTHFR C677T фактором повышенного риска ВТЭ как в общей популяции, так и во время беременности [25, 33, 34]. В то же время другие исследователи придерживаются абсолютно противоположной точки зрения. Так, по данным последнего эпидемиологического исследования, проведенного в России, при наличии мутации MTHFR C677T риск развития ВТЭ увеличивается в 3 раза [35]. Дальнейшее изучение роли гипергомоцистеинемии для развития ВТЭ во время беременности представляется весьма важным. Во-первых, женщины в экономически развитых западных странах с ранних сроков беременности получают фолиевую кислоту в качестве витаминной добавки, что способствует снижению уровня гомоцистеина. Гипергомоцистеинемия является единственной наследственной аномалией гемостаза, которая сравнительно компенсируется при применении такой простой терапии, как фолиевая кислота, витамины B6, B12. Для

Таблица 4. Риск ВТЭ во время беременности у пациенток с аномалиями антикоагулянтной системы

Исследование	Аномалия антикоагулянтной системы	Относительный риск ВТЭ (95% ДИ)
Freidrich и соавт. (1996) [31]	Дефицит протеина С, S, антитромбина III	8,0 (1,2 –184)
McCull и соавт. (1999) [32]	Дефицит антитромбина III I типа (количественная недостаточность) Дефицит антитромбина III II типа (функциональная недостаточность)	282 (31 –2532) 28 (5,5 –142)
Gerhardt и соавт., 2000 [28]	Дефицит антитромбина III Дефицит протеина С	10,4 (12,2 –62,5) 2,2 (0,8 –6,1)

картина нередко является предметом диагностических ошибок. Наиболее часто дифференциальной диагноз приходится проводить с острым аппендицитом, почечной коликой. Очень важна в данном случае настороженность врача в отношении возможности развития тромбоза. В послеродовом периоде ТГВ в более 50% случаев развиваются в венах голени. Снижение частоты тромбозов в илеофemorальном сегменте после родов связано с прекращением компрессионного воздействия матки на подвздошные вены.

При ТГВ и ТЭЛА также можно выделить общие, функциональные, болевые и застойные симптомы (рис. 3).

Выделяются следующие симптомокомплексы, которые могут развиваться при ТЭЛА:

- острая сердечно-сосудистая недостаточность;
- острая коронарная недостаточность;
- острая асфиксия, возникающая вследствие нарушения бронхиальной проходимости из-за рефлекторного спазма бронхов;
- церебральный синдром, обусловленный гипоксией головного мозга;
- абдоминальный синдром;
- аллергический синдром.

Не существует ни одного клинического признака, который всегда встречался бы при ТЭЛА. Наиболее часто выявляются следующие:

- Одышка (чаще инспираторная) (>20/мин).
- Тахикардия (>100/мин).
- Боли в грудной клетке.
- Кровохарканье.
- Лихорадка.
- Сухой кашель.
- Аускультативно хрипы в легких.
- Возбуждение, чувство «страха смерти».
- Падение АД.
- Обморок.
- Бледность, цианоз.
- Потливость.
- Симптомы ТГВ (у 10 – 15% пациентов).

В большинстве случаев ТЭЛА можно с уверенностью заподозрить при наличии всего трех клинических симптомов: одышки, боли в грудной клетке и тахикардии.

Возникновение ТЭЛА сопровождается такими общими симптомами, как внезапное изменение общего состояния, беспокойство или апатия, чувство страха смерти, чувство стеснения в груди, внезапное ускорение пульса,

Рисунок 3. Клинические симптомы ВТЭ

	ТЭЛА	ТГВ
Общие симптомы	<ul style="list-style-type: none"> • Внезапное беспокойство, страх, апатия • Тахикардия, падение АД, обморок, остановка сердца • Подъем температуры, двугорбый тип лихорадки • Бледность, холодный пот 	<ul style="list-style-type: none"> • Недомогание, беспокойство • Повышение температуры
Застойные симптомы	<ul style="list-style-type: none"> • Набухание шейных вен • Увеличение печени, боли в правом подреберье • Акцент II тона над легочной артерией • Кровохарканье • Субиктеричность склер 	<ul style="list-style-type: none"> • Отеки в области поясницы, половых губ, бедер, голени, щиколоток, тыла стопы • Уплотнение параметрия, прямой кишки при ректовагинальном исследовании • Цианоз кожи, ногтей стоп • Выраженный рисунок поверхностных вен
Функциональные симптомы	<ul style="list-style-type: none"> • Кашель • Одностороннее ослабление дыхания • Шум трения плевры 	<ul style="list-style-type: none"> • Перитонеальные симптомы, метеоризм, обстипация (при тромбозе вен таза) • Локальные повышения температуры • Исчезновение рефлексов mm. erectors pilorum при пробе с холодной водой • Влажная кожа, холодная кожа
Болевые симптомы	<ul style="list-style-type: none"> • Боли при дыхании, колющие боли в области сердца, боли в плечах, лопатках, ключицах, за грудиной (ишемические боли) 	<ul style="list-style-type: none"> • Боли при пальпации матки, в прямой кишке, в боках, области половых губ, мочевого пузыря • Боли при наложении манжеты на бедро или голень • Боли по ходу приводящего канала, в подколенной ямке, 3 болевых точки Mayer's, 5 болевых точек Putzer's (по ходу v. tibialis post) • Парестезии, тяжесть в ногах, мышечные судороги, «рвущие» боли в подколенной ямке, симптом Хоманса

холодный пот, бледный, изможденный вид. Возможны головокружения, обморок, падение артериального давления вплоть до развития коллапса и остановки сердца. Артериальная гипотензия – характерный признак ТЭЛА, обусловлена эмболической блокадой легочного кровотока, приводящей к резкому уменьшению притока крови к левому сердцу и снижению фракции выброса.

Резко возникающая одышка обычно является результатом тромбоза ствола и крупных ветвей легочной артерии и развивающейся при этом острой кислородной недостаточности. Иногда одышка может развиваться постепенно, в течение нескольких недель.

Чувство сдавления в области сердца нередко схоже с таковым при стенокардии и вызвано обычно уменьшением коронарного кровотока в результате снижения ударного и минутного объема сердца. Болевые симптомы проявляются в виде острых болей в груди, обусловленных чаще инфарктом легкого и заинтересованностью плевры и поэтому усиливающихся при дыхании, кашле. Боль вследствие реактивного плеврита в зоне эмболии обычно появляется на 2–3-е сутки. Боли могут быть обусловлены и раздражением эмболом нервных окончаний в стенке легочной артерии; локализуясь за грудиной, они носят нестерпимый характер. Инфаркт легкого развивается у 10% пациентов с ТЭЛА при отсутствии сопутствующих заболеваний легких и сердечно-сосудистой системы, тогда как при наличии сердечно-легочной патологии – у 30% [47]. Важным признаком ТЭЛА является кровохарканье. Однако этот симптом не является ранним, а появляется на 2–3-е сутки после возникновения ТЭЛА и свидетельствует о развитии инфаркта легкого.

При ТЭЛА часто встречается и изменение цвета кожных покровов – характерна бледность кожи, которая приобретает пепельный оттенок. Выраженная бледность кожных развивается за счет рефлекторного спазма периферических сосудов в ответ на резкое снижение сердечного выброса. Выраженный цианоз имеет место лишь при массивной ТЭЛА. Он появляется внезапно и распространяется на верхнюю половину туловища и шею. При окклюзии мелких ветвей русла легочной артерии может быть заметен цианоз только крыльев носа и губ.

ТЭЛА рецидивирующего течения очень часто протекает под маской других заболеваний. Ее клиническая картина может проявляться повторяющимися эпизодами чувства сдавления в грудной клетке с эпизодами немотивированной одышки. Могут быть повторные «псевдоплевропневмонии», сухие или экссудативные плевриты, особенно с геморрагическим выпотом, приступами одышки и тахикардии. Встречается и нарастание сердечной недостаточности, образование дисковидных ателектазов, обнаруживаемых при рентгенологическом исследовании.

При беременности значительно осложнено проведение инструментальной и лабораторной диагностики ВТЭ. Применение таких диагностических исследований, как рентгенография органов грудной клетки, компьютерная томография, ангиопульмонография и венография, связано с повышенной лучевой нагрузкой на плод. В общей популяции отрицательные результаты теста на D-димер

(продукт деградации фибрина) позволяют исключить диагноз ВТЭ; при этом не требуется проведения дополнительных инвазивных исследований и назначения антикоагулянтной терапии [48]. Однако уровень D-димера возрастает при физиологической беременности по мере увеличения сроков гестации, а также при наличии акушерских осложнений, протекающих с синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром). Таким образом, при беременности тест на D-димер можно рассматривать лишь как вспомогательный, но не единственный метод диагностики ВТЭ. Кроме того, снижается чувствительность такого важного метода диагностики ТГВ, как компрессионная ультрасонография (КУС). Этот метод менее пригоден для выявления проксимальных тромбозов, которые наиболее часто развиваются во время беременности. Кроме того, у беременных нередко развивается значительное расширение вен нижних конечностей, венозная недостаточность, наблюдаются отеки ног, что еще больше затрудняет использование данного метода. Таким образом, диагностика ВТЭ при беременности является крайне сложной задачей.

Объективные методы исследования, используемые при подозрении на ТЭЛА, включают рутинные методы исследования – ЭКГ и рентгенологическое исследование, а также наиболее информативные методы – вентиляционно-перфузионную сцинтиграфию легких и легочную ангиографию (табл. 5).

Таблица 5. Исследования, используемые для диагностики ТЭЛА

- Неинвазивные инструментальные методы:
- ЭКГ
- Обзорная рентгенография органов грудной клетки
- ЭхоКГ, чреспищеводная ЭхоКГ
- Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия (V/Q-сцинтиграфия)
- Спиральная компьютерная томография
- Магнитно-резонансная томография
- Компрессионная ультрасонография
- Лабораторные методы:
- D-димер
- Кардиоспецифические ферменты (тропонин T, I, КФК МВ фракция)
- Газовый состав артериальной крови
- Инвазивные методы:
- Ангиография

Сразу следует оговориться, что в связи с риском лучевой нагрузки на плод (допустимый уровень < 0,5 рад) допускается проведение рентгенографии легких, КТ, вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии, венографии (с защитой живота свинцовым фартуком) по жизненным показаниям.

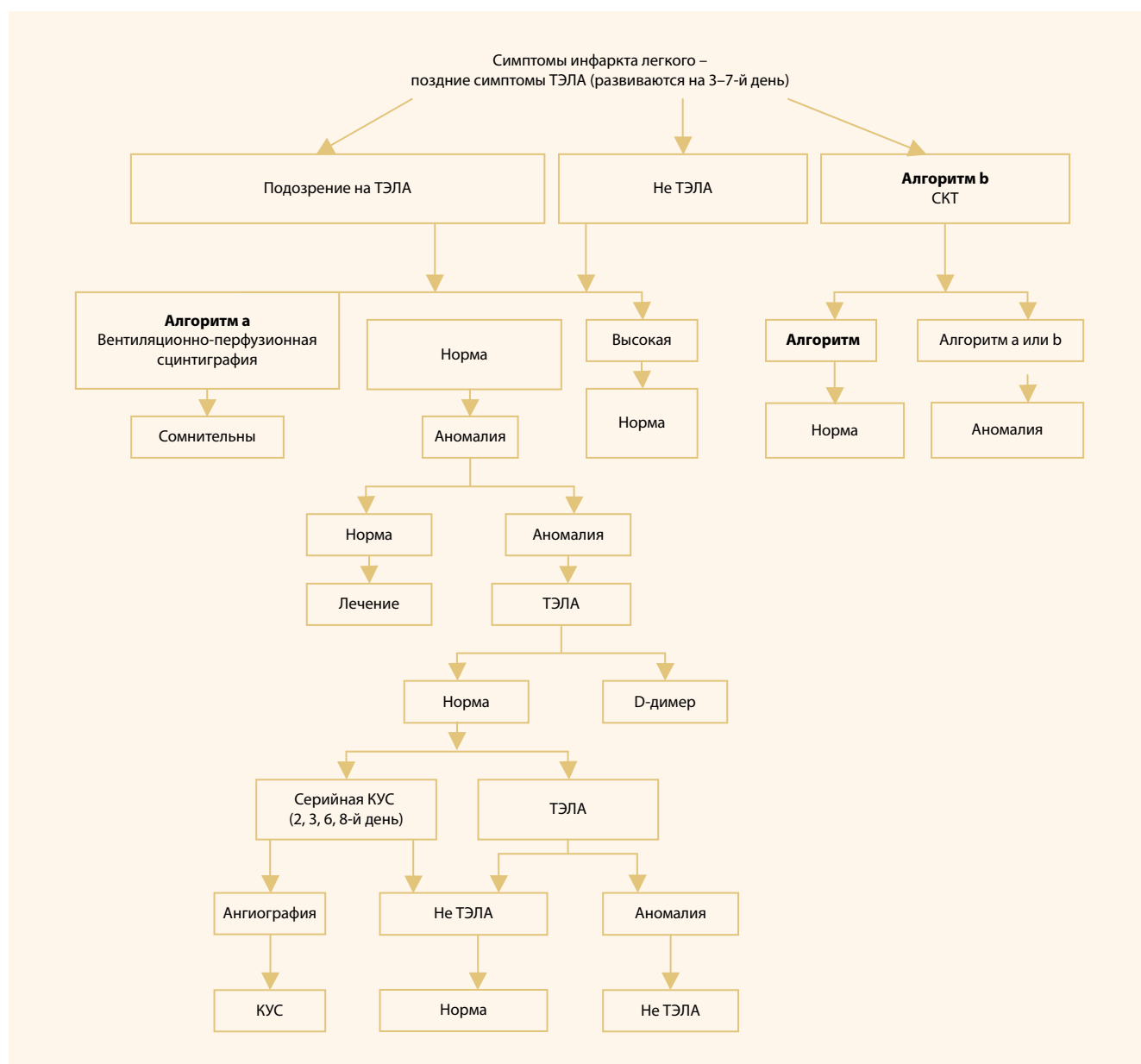
Следует отметить, что в связи с тем, что ни один из клинических симптомов не является чувствительным и специфичным для ТЭЛА, то же самое можно сказать и об инструментальных методах диагностики, поэтому первоочередной задачей является исключить другие причины возникновения клинической симптоматики. Дифференциальный диагноз ТЭЛА следует проводить с инфарктом миокарда, пневмонией, плевритом, плевро-

динией, застойной сердечной недостаточностью, пневмотораксом, мышечно-скелетными болями.

Алгоритм диагностики ТЭЛА. Чаще всего диагноз ТЭЛА может быть установлен на основании комплексного клинического, рентгенологического, радионуклидного и лабораторного обследования больных. Разработан целый ряд различных алгоритмов для диагностики ТЭЛА, однако единый диагностический подход до сих пор не разработан. Выбор подхода к диагностике ТЭЛА зависит прежде всего от состояния гемодинамики пациента и наличия сопутствующих заболеваний легких и сердечно-сосудистой системы. Всем пациентам без исключения показано проведение обзорной рентгенографии грудной клетки и ЭКГ. Несмотря на низкую специфичность и чувствительность этих методов, они тем не менее позволяют предположить альтернативный диагноз или могут свидетельствовать в пользу ТЭЛА.

При нестабильной гемодинамике рекомендуется срочно провести ЭхоКГ. Это, с одной стороны, позволяет поставить альтернативный диагноз у пациента с острой правожелудочковой недостаточностью, а с другой стороны, однозначно подтвердить наличие ТЭЛА при обнаружении тромба в сердце или в легочной артерии. При подозрении на наличие внутрисердечного тромба или тромба в легочной артерии рекомендуется проведение чреспищеводной ЭхоКГ. Вероятность диагноза ТЭЛА повышается при обнаружении дисфункции правых отделов сердца при отсутствии патологических изменений в левой половине сердца. При невозможности окончательно подтвердить наличие ТЭЛА по данным ЭхоКГ показано проведение СКТ или ангиографии [47]. При необходимости проведения ангиографии для снижения лучевой нагрузки целесообразно вводить контраст через локтевую вену.

Рисунок 4. Алгоритм диагностики ТЭЛА при беременности [49]



На сегодняшний день единого алгоритма для диагностики ТЭЛА у беременных не существует. Диагностику можно начать с КУС (рис. 4). При положительном результате необходимость в дальнейших исследованиях отсутствует, диагноз ТЭЛА считается подтвержденным и начинается лечение. При отрицательных результатах возможно проведение СКТ или V/Q-сканирования. При отрицательных результатах ТЭЛА исключается, при положительных – начинают лечение. При невозможности окончательного ответа о наличии ТЭЛА по данным СКТ и V/Q-сканирования в зависимости от вероятности ТЭЛА по клиническим данным требуется проведение ангиография (при высокой вероятности) или серийной КУС (при низкой вероятности). У небеременных при подозрении на ТЭЛА первым тестом может служить определение уровня D-димера. Уровень D-димера значительно повышается при ТЭЛА, причем его повышение пропорционально степени поражения ветвей ТЭЛА. Однако значение этого исследования при беременности пока не определено и оно может использоваться лишь как вспомогательное. При получении отрицательных результатов V/Q-сканирования и КУС можно исключить диагноз ТЭЛА у беременных и не назначать антикоагулянтную терапию. Однако у 25% беременных по результатам V/Q-сканирования исключить ТЭЛА оказывается невозможным. В таких случаях необходимо проводить дальнейшие исследования (КУС, СКТ, ангиографию).

Профилактика ВТЭ

Важнейшим вопросом является профилактика тромбоэмболических осложнений беременности, как первичная у беременных из группы высокого риска, так и вторичная. У пациенток с ТЭЛА во время беременности риск развития ВТЭ в следующую беременность значительно повышается и достигает 4 – 15% [50, 51]. Единая тактика про-

Таблица 6. Профилактика рецидива ВТЭ при беременности [13, 46]

Клиническая ситуация	Аntenатально	Постнатально
ВТЭ на фоне временных факторов риска	Наблюдение ± НМГ	НМГ не < 6 нед.
Идиопатический ВТЭ, ВТЭ, связанный с беременностью, приемом ОК, связанный с тромбофилией, переходящими факторами риска (ожирение)	НМГ ± АСК (при АФС)	НМГ не < 6 нед.
Рецидивирующие ВТЭ	Переход с варфарина на НМГ до 6 недель гестации	Переход с НМГ на варфарин с достижением значений МНО, равных показателям МНО до беременности

филактики рецидива ВТЭ во время беременности на настоящее время не разработана, и рекомендации варьируют от пассивного наблюдения до применения высоких доз гепарина в течение всей беременности и в послеродовом периоде (табл. 6) [13, 45]. В связи с этим крайне важным является определение и анализ факторов риска развития тромбоэмболических осложнений и их рецидивов у каждой отдельно взятой пациентки.

Всем пациенткам показано ношение эластических чулок.

НМГ – низкомолекулярный гепарин, АСК – ацетилсалициловая кислота, ОК – оральные контрацептивы, МНО – международное нормализованное отношение.

Для подтверждения наличия тромбоэмболических осложнений приходится использовать целый комплекс методов исследования, включая такие сложные методы, как ангиопульмонография, вентилиционно-перфузионная сцинтиграфия, спиральная компьютерная (СКТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), которые доступны далеко не во всех лечебных учреждениях

Профилактика ВТЭ при родах/кесаревом сечении:

- Показания: факторы риска ВТЭ (ВТЭ в анамнезе тромбофилии, возраст > 35 лет, ожирение).
- Эластические чулки у всех пациенток.
- Низкомолекулярный гепарин (НМГ) отменяется за 24 часа до операции/с момента начала родовой деятельности.
- НМГ/нефракционированный гепарин (НГ) возобновляют через 6 – 8 часов после родоразрешения.
- НМГ/НГ в послеродовом периоде назначается до выписки (7 – 10 дней).
- При ВТЭ в анамнезе и тромбофилиях принимать антикоагулянты не < 6 недель после родов (НМГ или варфарин).
- Варфарин начать через 24 – 48 ч после родов, НГ/НМГ отменить при достижении МНО ≥ 2 в течение 48 ч, но не ранее чем через 5 дней.
- Спинномозговую анестезию проводить не ранее чем через 8 – 12 часов после введения НГ и 18 часов после введения НМГ, удалять катетер перед следующим введением препарата, вводить НГ/НМГ не ранее чем через 3 часа после удаления катетера.

Как и в общей популяции, у пациенток с тромбоэмболическими осложнениями во время беременности необходима не только антикоагулянтная терапия в остром периоде тромбоза, но и длительная вторичная антикоагулянтная профилактика. Ее продолжительность колеблется от 3 месяцев до неопределенного долгих сроков в зависимости от причин тромбоза и наличия хронических факторов риска рецидива ВТЭ (табл. 7) [40]. В то же время четких показаний к назначению длительной терапии пока не выработано. Также отсутствуют критерии, при помощи которых можно было бы опередить для каждого пациента

в отдельности, нуждается ли он в продолжении антикоагулянтной терапии, или же ее прекращение является безопасным. В настоящее время предпринимаются первые попытки использования D-димера в качестве маркера хронического состояния гиперкоагуляции и предиктора рецидивов тромбозов при определении необходимости в продолжении антикоагулянтной терапии [52]. Однако этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Таким образом, выявление патогенетической причины тромбоза является важным ориентиром для разработки дальнейшей тактики ведения пациенток с тромбозомболическими осложнениями во время беременности.

Таким образом, выявление генетических форм тромбофилии не меняет тактику терапии в остром периоде тромбозов, однако позволяет определить:

- Длительность и интенсивность вторичной профилактики ВТЭ.
- Наиболее эффективный и безопасный антикоагулянт.
- Тактику ведения последующих беременностей, направленную на профилактику акушерских осложнений и ВТЭ.
- Тактику при ситуациях, связанных с высоким риском тромбозов (оперативное вмешательство, прием ОК, МГТ).

Выявление роли тромбофилии в патогенезе как акушерских, так и тромбозомболических осложнений открывает перед исследователями большие перспективы: прогнозирование риска ВТЭ у пациенток с осложненной беременностью (первичная профилактика ВТЭ), разработка

патогенетически обоснованной, эффективной и безопасной вторичной профилактики акушерских осложнений и ВТЭ.

Важнейшими показаниями для проведения скрининга на предмет тромбофилии являются:

- Идиопатический тромбоз.
- Рецидивирующие тромбозы, особенно у лиц моложе 50 лет.
- Отягощенный наследственный анамнез в отношении тромбозомболических осложнений.
- Тромбозы необычных локализаций (синдром Бадда – Киари, мезентериальный тромбоз, тромбоз церебральных вен).
- Тромбоз на фоне приема ОК или МГТ.
- Акушерские осложнения в анамнезе (тромбозомболические осложнения, тяжелый гестоз, отслойка плаценты, внутриутробная задержка развития плода, преждевременные роды, выкидыши, неудачи ЭКО).
- Кожные некрозы на фоне приема оральных антикоагулянтов.

ЛЕЧЕНИЕ

Целью лечения тромбозомболических осложнений является предупреждение прогрессирования тромбоза и развития фатальной тромбозомболии, а также развития рецидивов в раннем периоде в отдаленной перспективе. Антикоагулянтную терапию необходимо начинать при подозрении на тромбозомболию на основании данных клинической симптоматики, не дожидаясь подтверждения диагноза при помощи инструментальных исследований. Продолжать терапию стоит лишь при подтверждении диагноза.

В настоящее время основную роль в лечении тромбозомболией играет патогенетически обоснованный метод применения антикоагулянтной терапии.

Возможным показанием к проведению как системного, так и локального тромболитического является риск гангрены у пациентов со свежим массивным илеофemorальным тромбозом и прогрессирующей окклюзией, несмотря на терапию гепарином [53].

То же самое относится к оперативной тромбэктомии, фрагментации и экстракции тромба при помощи катетера: единственным показанием к ее применению может служить угроза гангрены нижних конечностей у пациентов с массивным илеофemorальным тромбозом. Изначально данный метод был предложен для лечения пациентов моложе 40 лет с проксимальными послеоперационными, посттравматическими или послеродовыми ТГВ. Однако после тромбэктомии с высокой частотой наблюдался рецидив тромбообразования и окклюзии сосуда, что требовало повторных вмешательств и длительного приема антикоагулянтов.

У пациентов с ТЭЛА применение тромболитической терапии рекомендуется только при массивной ТЭЛА с нарушением гемодинамики. В отношении тромболитической терапии остается много до конца не решенных вопросов: каковы долгосрочные эффекты тромбо-

Таблица 7. Выбор вторичной профилактики ВТЭ [53, 54]

Клиническая ситуация	Относительный риск рецидива после отмены антикоагулянтов, % в год	Терапия
ВТЭ на фоне временных факторов риска (операция, травма)	£ 0,5	3–6 мес. варфарин (МНО 2,0–3,0)
Идиопатический ВТЭ, генетические тромбофилии (дефицит протеина C, S, антитромбина III, мутация FV Leiden, протромбина G20210A, увеличение уровня FVIII, гипергомоцистемия)	≥2 2–7	6–12 мес. (неопределенно долго) варфарин (МНО 2,0–3,0)
АФС, мульгигенная тромбофилия	2–4	12 мес. (неопределенно долго) варфарин (2,0–3,0) или НМГ при АФС
ВТЭ при онкологических заболеваниях	3–9	НМГ 3–6 месяцев (неопределенно долго)
Рецидивирующие ВТЭ	1,5	Неопределенно долго варфарин (МНО 2,0–3,0). При АФС: НМГ или варфарин (МНО 3,5) ± АСК

литической терапии, обладает ли она преимуществом по сравнению со стандартной антикоагулянтной терапией у пациентов со стабильной гемодинамикой при дисфункции правого желудочка по данным ЭхоКГ?

Общий риск геморрагических осложнений при применении тромболитиков составляет, по обобщенным данным, 6–20%, а риск внутримозговых кровоизлияний – 0,6–3% [55]. Факторами риска тяжелых кровотечений являются: пожилой возраст (риск 0,4% у лиц моложе 65 лет и 2,1% у пациентов старше 75 лет), высокая доза тромболитиков, гипертоническая болезнь, женский пол, низкая масса тела (повышение риска в 4 раза при весе менее 70 кг), катетеризация легочной артерии.

Таким образом, при планировании тромболитической терапии необходимо для каждого пациента в отдельности определить преимущества терапии и риск кровотечений. Особо следует отметить, что по жизненным показаниям тромболитическая терапия показана даже пациентам, которые имеют противопоказания к тромболитической терапии в целом, включая недавнее оперативное вмешательство, в том числе нейрохирургическое, беременность, послеродовой период, в комплексе реанимационных мероприятий, когда необходимо быстро восстановить функцию сердца и легких.

Несмотря на то что проведение тромболитической терапии во время беременности считается относительно противопоказанным, в мировой литературе имеется ряд примеров успешного применения тромболитической терапии у беременных при угрожающих жизни состояниях (ТЭЛА, инфаркте миокарда, ишемическом инсульте, тромбозе вен головного мозга, тромбозе искусственных клапанов). Алтеплаза (тканевый активатор плазминогена), вследствие большой молекулярной массы (17 200 кДа), не проникает через плацентарный барьер, действует локально в области тромба, не обладает антигенными свойствами, характеризуется коротким периодом полужизни. Таким образом, транскатетерное локальное применение алтеплазы во время беременности при угрожающих жизни состояниях может быть эффективным и безопасным. Во II и III фазе испытаний алтеплазы беременные были исключены из исследуемой группы, таким образом, рандомизированных исследований относительно эффективности и безопасности алтеплазы для матери и плода до сих пор не существует. Для получения окончательного ответа на вопрос об эффективности и безопасности тромболитической терапии при беременности необходимы дальнейшие испытания.

Фрагментация и извлечение тромбозембола механическими методами (катетер Фогарти, фрагментация тромба катетера механическим способом или струей жидкости) являются методами, альтернативными открытой эмболектомии, и показаны пациентам с массивной ТЭЛА при нестабильной гемодинамике, наличии противопоказаний к тромболитической терапии или критическом состоянии пациента, когда нет времени для проведения тромболитической терапии. Однако вероятность успеха подобных операций значительно снижается через 48–72 часа после развития симптомов ТЭЛА вслед-

ствие уплотнения сгустка и его прочной адгезии к стенкам сосуда.

При открытой эмболектомии при применении искусственного кровообращения летальность достигает 10–75% [53]. Открытая эмболектомия применяется только у пациентов с массивной ТЭЛА, нестабильной гемодинамикой (шоке), которые сохраняются несмотря на гепаринотерапию и реанимационные мероприятия, при наличии противопоказаний тромболитической терапии и отсутствии достаточного времени в запасе для проведения тромболитической терапии вследствие тяжелого состояния пациента.

НГ и НМГ являются препаратами выбора для лечения ВТЭ во время беременности. Эти препараты, в отличие от варфарина, не проникают через плаценту и являются безопасными для плода. НГ и НМГ являются эффективными и безопасными для лечения и профилактики ВТЭ как у беременных, так и у небеременных [56, 57]. Частота тяжелых геморрагических осложнений при применении НГ при беременности составляет 2% и соответствует таковой у небеременных и таковой при применении варфарина для лечения ВТЭ [46].

На сегодняшний день НМГ является препаратом выбора у беременных с тромбофилией и позволяют предупредить развитие не только тромбоземболических осложнений, но и основных акушерских, к которым относятся невынашивание беременности, гестозы, ПОНРП, внутриутробная задержка роста плода, антенатальная гибель плода, фетоплацентарная недостаточность [15]. Преимущества НМГ перед НГ неоспоримы: хорошие фармакокинетические свойства, простота применения, отсутствие необходимости лабораторного контроля в большинстве случаев, меньший риск геморрагических осложнений, остеопороза, гепарин-индуцированной тромбоцитопении.

НГ и НМГ не проникают в грудное молоко и, следовательно, могут применяться женщинами при кормлении грудью. Кормление грудью является также безопасным для ребенка и при применении матерью варфарина. Поэтому женщины, которым показано длительное применение непрямых антикоагулянтов, не должны отказываться от кормления грудным молоком.

Особо следует подчеркнуть, что варфарин не является методом выбора для лечения острого тромбоза, а во время беременности может применяться вообще лишь по единственному показанию – у женщин с крайне высоким риском тромбозов – при наличии искусственных клапанов сердца. Варфарин обладает тератогенным эффектом, максимальный риск которого имеет место в период с 6-й по 12-ю неделю беременности. Прием варфарина во время беременности ассоциируется с нарушениями остеогенеза у плода, патологией ЦНС (атрофия зрительных нервов, микроцефалия, олигофрения), последующим снижением IQ у ребенка [15, 58, 59].

Механизм действия варфарина заключается в ингибировании витамин-К-зависимых факторов коагуляции (VII, X, IX, XI) и естественных антикоагулянтов (протеин С и S) (варфарин относится к непрямым антикоагулянтам). Быстрее снижается уровень антикоагулянтов, что являет-

ся причиной возникновения кожных некрозов при дефиците протеинов С, S и парадоксальных тромбозов в начале терапии, что исключает изолированное применение варфарина в остром периоде тромбоза без комбинации с гепаринами. Кроме того, метод контроля терапии варфарином – определение МНО – не всегда пригоден, например, у пациентов с АФС. Согласно нашим данным, у пациентов с АФС крайне важно для контроля эффекта варфарина применять маркеры тромбофилии F1+2 и D-димер. Важно отметить, что глюкокортикоиды не эффективны для профилактики тромбозомболических и акушерских осложнений у пациентов с АФС и должны применяться только при одновременном наличии системной красной волчанки или других системных аутоиммунных заболеваний. У беременных с АФС применение глюкокортикоидов при отсутствии преимуществ таит в себе гораздо большую угрозу для матери и плода: развитие стероидного диабета, артериальной гипертензии, остеопении, инфекционных осложнений, гестозов, преждевременных родов.

Тактика ведения в остром периоде ВТЭ:

1. До начала терапии: АЧТВ, ПИ, количество тромбоцитов.
2. НГ 5000 ЕД в/в болюсно (80 ЕД/кг).
3. Постоянная внутривенная инфузия НГ – 18 ЕД/кг/час (30000 ЕД за сутки при весе пациента 70 кг) в течение 5–7 дней,

или

НГ подкожно 17 500 ЕД каждые 12 часов (250 ЕД/кг каждые 12 часов),

или

НМГ подкожно в терапевтических дозах.

4. Контроль АЧТВ в течение первых суток каждые 6 часов, и далее – каждый день (целевое АЧТВ 1,5–2,5).
5. Ежедневно – контроль количества тромбоцитов для исключения гепарин-индуцированной тромбоцитопении.
6. Начать прием варфарина в тот же день, что и прием гепарина.
7. Отменить гепарин при стабильном МНО \geq 2,0 в течение 48 часов, но не раньше чем через 5 дней после начала лечения.
8. Варфарин – не менее 3 месяцев (целевое МНО – 2,0–3,0).

Тактика ведения в остром периоде ВТЭ во время беременности

■ НМГ в течение всей беременности (терапевтические дозы – 10–14 дней после развития симптомов ВТЭ, профилактические дозы в течение всего оставшегося срока беременности и 6 недель в послеродовом периоде)

■ или

■ НГ внутривенно 5 дней (болюсное введение с последующей постоянной инфузией под контролем АЧТВ) с переходом на подкожное введение НГ или НМГ в течение всей беременности.

■ Антикоагулянтная терапия – как минимум в течение 6 недель после родоразрешения.

■ Последняя инъекция НГ или НМГ проводится за 24 часа до кесарева сечения; антикоагулянтная терапия возобновляется через 4–6 часов после родоразрешения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Артериальные и венозные тромбозы, а также тромбозомболические осложнения считаются одними из наиболее опасных для жизни осложнений различных заболеваний. Диагностика тромбоза должна включать в себя не только характерные клинические симптомы, но и результаты лабораторных и инструментальных исследований для назначения патогенетически обоснованного лечения. Так, выявление АФА у пациента с тромбозом свидетельствует о необходимости длительной антикоагулянтной терапии с применением НМГ и ацетилсалициловой кислоты (АСК) [59] и отказа от использования варфарина и глюкокортикоидов. Гипергомоцистеинемия, как генетически обусловленная, так и приобретенная, эффективно корректируется при помощи фолиевой кислоты и витаминов группы В, синдром липких тромбоцитов – при помощи АСК.

Ведущую роль в возникновении тромбозомболических осложнений во время беременности играют генетические тромбофилии и антифосфолипидный синдром. В условиях гиперкоагуляции, которая наблюдается во время беременности, происходит декомпенсация системы гемостаза, и тромбофилии проявляются клинически развитием тромбозомболических и акушерских осложнений. Наиболее неблагоприятным в отношении тромбозомболических осложнений у беременных является сочетание мультигенных форм тромбофилии и АФС и наличие гомозиготных форм тромбофилии.

Единая тактика профилактики рецидива ВТЭ во время беременности на настоящее время не разработана, и рекомендации варьируют от пассивного наблюдения до применения высоких доз гепарина в течение всей беременности и в послеродовом периоде. В связи с этим крайне важным является определение и анализ факторов риска развития тромбозомболических осложнений и их рецидивов у каждой отдельно взятой пациентки

Выявление у большинства пациенток с ВТЭ во время беременности множественных дефектов фибринолиза свидетельствует об их ведущей роли в возникновении тромбозомболических осложнений. Возникновение тромбозов может быть обусловлено декомпенсацией системы гемостаза в условиях торможения фибринолиза, свойственного физиологической беременности, и в условиях нарушений фибринолиза, связанных с циркуляцией АФА. К этим факторам добавляются дефекты сразу нескольких факторов, отвечающих за функционирование фибринолитической системы.

У всех пациенток с тромбозами и с акушерскими осложнениями во время беременности или в анамнезе (как личном, так и семейном) необходимо проводить скрининг на наследственные формы тромбофилии. Это позволяет определить дальнейшую тактику лечения пациентки, его длительность, выбор препарата, позволяет предотвратить как тромбозэмболические, так и акушерские осложнения при планировании последующей беременности, дать пациентке рекомендации по антикоагулянтной терапии при возникновении внешних факторов риска тромбозов (травма,

оперативные вмешательства), провести при необходимости исследование на тромбофилии у родственников пациентки. Кроме того, пациенткам с тромбофилиями абсолютно противопоказана оральная контрацепция и МГТ.

Открытие генетических форм тромбофилии и АФС, изучение их роли в патогенезе тромбозов, разработка эффективной терапии и профилактики ВТЭ позволяет нам говорить о том, что тромбозэмболические осложнения являются предотвратимыми причинами материнской смертности.



ЛИТЕРАТУРА

- Goodnight SH, Hathaway WE. Disorders of haemostasis and thrombosis. Clinical guide. Second edition. McGraw-Hill, Inc. 2001. p. 622.
- Agno W, Squizzato A, Garcia D, Imberti D. Epidemiology and risk factors of venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost*, 2006 Oct, 32(7): 651-8.
- De Swiet M. Maternal mortality: Confidential inquiries into maternal deaths in United Kingdom. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2000, 183: 1271.
- Письмо о материнской смертности в Российской Федерации в 2001 году № 2510/10836-02-32// 31 октября 2002 г.
- Яковлев В.Б. Тромбозэмболия легочной артерии в многопрофильном клиническом стационаре (распространенность, диагностика, лечение, организация специализированной медицинской помощи). Дисс. ... докт. мед. наук. М., 1995. 47 с.
- Kroegel C, Reissig A. Principle mechanisms underlying venous thromboembolism: epidemiology, risk factors, pathophysiology and pathogenesis. *Respiration*, 2003 Jan-Feb, 70(1): 7-30.
- Макашария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. М., «Триада Х». 2003. 904 с.
- Bergqvist D, Hedner U. Pregnancy and venous thrombo-embolism. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1983, 62(5): 449-53.
- McColl MD, Ellison J, Greer IA, Tait RC, Walker ID. Prevalence of the post-thrombotic syndrome in young women with previous venous thromboembolism. *Br J Haematol*, 2000 Feb, 108(2): 272-4.
- Anderson FA Jr, Spencer FA Risk Factors for Venous Thromboembolism. *Circulation*, 2003, 107: 9-16.
- Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb Res*, 2004, 114(5-6): 409-14.
- James AH. Thrombosis in pregnancy and maternal outcomes. *Birth Defects Res C Embryo Today*, 2015 Sep, 105(3): 159-66.
- Bick RL, Frenkel EP, Backer WF, Sarode R. Hematological complications in obstetrics, pregnancy, and gynecology. UK, Cambridge University press, 2006. p 604.
- Mardy AH, Siddiq Z, Ananth CV, Wright JD, D'Alton ME, Friedman AM. Venous Thromboembolism Prophylaxis During Antepartum Admissions and Postpartum Readmissions. *Obstet Gynecol*, 2017 Aug, 130(2): 270-278.
- Макашария А.Д., Бицадзе В.О., Акиншина С.В. Тромбозы и тромбозэмболии в акушерско-гинекологической практике: Молекулярно-генетические механизмы и стратегия профилактики тромбозэмболических осложнений: Рук. для врачей. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. 1064 с.
- De Stefano V, Rossi E, Paciaroni K, Leone G. Screening for inherited thrombophilia: indications and therapeutic implications. *Haematologica*, 2002 Oct, 87(10): 1095-108.
- Rey E, Kahn SR, David M, et al. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet*, 2003, 361: 901-908.
- Pierangeli SS, Leader B, Barilaro G, Willis R, Branch DW. Acquired and inherited thrombophilia disorders in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2011 Jun, 38(2): 271-95.
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RH, DE Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*, 2006 Feb, 4(2): 295-306.
- Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, Alijotas-Reig J. Obstetric antiphospholipid syndrome. *Rev Clin Esp*, 2016 Apr, 216(3): 135-45.
- Kearon C, Gent M, Hirsh J, Weitz J, Kovacs MJ, Anderson DR, Turpie AG, Green D, Ginsberg JS, Wells P, MacKinnon B, Julian JA. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 1999 Mar 25, 340(12): 901-7.
- Simioni P, Tormene D, Spiezia L, Tognin G, Rossetto V, Radu C, Prandoni P. Inherited thrombophilia and venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost*, 2006 Oct, 32(7): 700-8.
- Zotz RB, Gerhardt A, Scharf RE. Inherited thrombophilia and gestational venous thromboembolism. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2003 Jun, 16(2): 243-59.
- Meglic L, Stegnar M, Milanez T, Bozic M, Peterlin B, Peterlin P, Novak-Antolic Z. Factor V Leiden, prothrombin 20210G →A, methylenetetrahydrofolate reductase 677C →T and plasminogen activator inhibitor 4G/5G polymorphism in women with pregnancy-related venous thromboembolism. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2003 Dec 10, 111(2): 157-63.
- McColl MD, Ellison J, Reid F, Tait RC, Walker ID, Greer IA. Prothrombin 20210 G →A, MTHFR C677T mutations in women with venous thromboembolism associated with pregnancy. *BIOG*, 2000 Apr, 107(4): 565-9.
- Biron-Andreani C, Schved JF, Daures JPFactor V Leiden mutation and pregnancy-related venous thromboembolism: what is the exact risk? Results from a meta-analysis. *Thromb Haemost*, 2006 Jul, 96(1): 14-8. Erratum in: *Thromb Haemost*, 2006 Sep, 96(3): 389.
- Simcox LE, Ormsher L, Tower C, Greer IA. Thrombophilia and Pregnancy Complications. *Int J Mol Sci*, 2015 Nov 30, 16(12): 28418-28.
- Gerhardt A, Scharf RE, Beckmann MW, Struve S, Bender HG, Pillny M, Sandmann W, Zotz RB. Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *N Engl J Med*, 2000 Feb 10, 342(6): 374-80.
- Bick R.L. Disorders of thrombosis and haemostasis. Clinical and laboratory practice. Third edition. Lippincott Williams and Walkins. 2002. P. 446.
- Kitchens KS, Alving BM, Kessler CM. Consultative haemostasis and thrombosis. Elsevier Science. 2002. P. 617.
- Friederich PW, Sanson BJ, Simioni P, Zanardi S, Huisman MV, Kindt I, Prandoni P, Buller HR, Girolami A, Prins MH. Frequency of pregnancy-related venous thromboembolism in anticoagulant factor-deficient women: implications for prophylaxis. *Ann Intern Med*, 1996 Dec 15, 125(12): 955-60.
- Ziakas PD, Poulou LS, Pavlou M, Zintzaras E. Thrombophilia and venous thromboembolism in pregnancy: a meta-analysis of genetic risk. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2015 Aug, 191: 106-11.
- Ray JG, Chan WS. Deep vein thrombosis during pregnancy and the puerperium: a meta-analysis of the period of risk and the leg of presentation. *Obstet Gynecol Surv*, 1999 Apr, 54(4): 265-71.
- Frederiksen J, Juul K, Grande P, Jensen GB, Schroeder TV, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism (C677T), hyperhomocysteinemia, and risk of ischemic cardiovascular disease and venous thromboembolism: prospective and case-control studies from the Copenhagen City Heart Study. *Blood*, 2004 Nov 15, 104(10): 3046-51.
- Avdonin PV, Kirienko AI, Kozhevnikov LM, Shostak NA, Babadaeva NM, Leont'ev SG, Petukhov EB, Kubatiev AA, Savel'ev VS. C677T mutation in methylenetetrahydrofolate reductase gene in patients with venous thromboses from the central region of Russia correlates with a high risk of pulmonary artery thromboembolism. *Ter Arkh*, 2006, 78(6): 70-6.



МОСКОВСКИЙ ГОРОДСКОЙ СЪЕЗД ПЕДИАТРОВ

4–6 октября 2017 года

«ТРУДНЫЙ ДИАГНОЗ» В ПЕДИАТРИИ Мультидисциплинарный подход. От простого к сложному

Организаторы

- Департамент здравоохранения города Москвы
- ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ»

В рамках Съезда пройдет представление педиатрических
лечебно-профилактических учреждений:

- детских больниц (стационары)
- детских поликлиник
- диспансеров
- детских отделений родильных домов
- детских санаториев

Основные темы научной программы:

Модернизация здравоохранения 2011-2014 гг. – достижения и перспективы. Новые возможности специализированной медицинской помощи детям и подросткам Москвы.

Персонализированная помощь детям с хроническими, орфанными и другими редкими заболеваниями:

- Ревматологические заболевания
- Нарушение фосфорно-кальциевого обмена у детей
- Метаболические заболевания у детей
- Орфанные и другие редкие заболевания в педиатрии
- Задержка физического развития у детей
- Заболевания легких у детей и подростков
- Клиническое значение пропедевтических основ детской кардиологии в работе педиатра
- Медико-социальная экспертиза при хронических заболеваниях у детей
- Трудный диагноз в педиатрии
- Перинатальная специализированная помощь
- Репродуктивное здоровье детей и подростков
- Патология желудочно-кишечного тракта у детей
- Паллиативная медицинская помощь детям и подросткам

Место проведения: Здание Правительства Москвы, Новый Арбат, д. 36

Подробности на сайте: www.pediatr-mos.ru

Технический организатор

Организационно-технические вопросы,
участие в выставочной экспозиции

KST

ООО «КСТ Интерфорум»

Москва, ул. Профсоюзная, 57

телефон/факс: +7 (495) 722-64-20, +7 (495) 518-26-70

электронная почта: mail@interforum.pro

Научный комитет

По вопросам участия в научной программе

Петрайкина Елена Ефимовна

Москва, 4-ый Добрынинский переулок, дом 1/9

Административный корпус, 3 кабинет

телефон: +7 (903) 170-23-69

электронная почта: lepet_morozko@mail.ru

36. Бицадзе В.О. Принципы диагностики и патогенетической профилактики основных осложнений беременности, обусловленных тромбофилией: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2003. 268 с.
37. Sartori MT, Saggiorato G, Spiezia L et al. Influence of the Alu-repeat I/D polymorphism in t-PA gene intron 8 on the stimulated t-PA release after venous occlusion. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2003 Jan, 9(1): 63-9.
38. Oguzulgen IK, Ekim N, Erkeköl FO et al. Is tissue-plasminogen activator gene polymorphism a risk factor for venous thromboembolism in every population? *J Thromb Thrombolysis*, 2005 Feb, 19(1): 61-3.
39. Bertina RM, Poort SR, Vos HL, Rosendaal FR. The 46C → T polymorphism in the factor XII gene (F12) and the risk of venous thrombosis. *J Thromb Haemost*, 2005 Mar, 3(3): 597-9.
40. Tirado I, Fontcuberta J, Soria JM. Rapid detection of the 46C → T polymorphism in the factor XII gene, a novel genetic risk factor for thrombosis, by melting peak analysis using fluorescence hybridization probes. *Genet Test*. 2003 Winter;7(4):295-301.
41. Wiklund PG, Nilsson L, Ardnor SN et al. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and risk of stroke: replicated findings in two nested case-control studies based on independent cohorts. *Stroke*, 2005 Aug, 36(8): 1661-5.
42. Glueck CJ, Phillips H, Cameron D, Wang P, Fontaine RN, Moore SK, Sieve-Smith L, Tracy T. The 4G/4G polymorphism of the hypofibrinolytic plasminogen activator inhibitor type 1 gene: an independent risk factor for serious pregnancy complications. *Metabolism*, 2000 Jul, 49(7): 845-52.
43. Fabbro D, D'Elia AV, Spizzo R, Driuli L, Barillari G, Di Loreto C, Marchesoni D, Damante G. Association between plasminogen activator inhibitor 1 gene polymorphisms and preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest*, 2003, 56(1): 17-22.
44. Dossenbach-Glaninger A, van Trotsenburg M, Dossenbach M, Oberkanins C, Moritz A, Krugluger W, Huber J, Hopmeier P. Plasminogen activator inhibitor 1 4G/5G polymorphism and coagulation factor XIII Val34Leu polymorphism: impaired fibrinolysis and early pregnancy loss. *Clin Chem*, 2003 Jul, 49(7): 1081-6.
45. Ginsberg JS, Bates SM. Management of venous thromboembolism during pregnancy. *J Thromb Haemost*, 2003 Jul, 1(7): 1435-42.
46. De Stefano V, Grandone E, Martinelli I. Recommendations for prophylaxis of pregnancy-related venous thromboembolism in carriers of inherited thrombophilia. Comment on the 2012 ACCP guidelines. *J Thromb Haemost*, 2013 Sep, 11(9): 1779-81.
47. Parilla BV, Fournogerakis R, Archer A, Sulo S, Laurent L, Lee P, Chhotani B, Hesse K, Kulstad E. Diagnosing Pulmonary Embolism in Pregnancy: Are Biomarkers and Clinical Predictive Models Useful? *AJP Rep*, 2016 Apr, 6(2): e160-4.
48. Greer IA. Thrombosis in pregnancy: updates in diagnosis and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2012, 2012: 203-7.
49. James AH. Prevention and management of venous thromboembolism in pregnancy. *Am J Med*, 2007 Oct, 120(10 Suppl 2): S26-34.
50. Winer-Muram HT, Boone JM, Brown HL, Jennings SG, Mabie WC, Lombardo GT. Pulmonary embolism in pregnant patients: fetal radiation dose with helical CT. *Radiology*, 2002 Aug, 224(2): 487-92.
51. Pabinger I, Grafenhofer H, Kyrle PA, Quehenberger P, Mannhalter C, Lechner K, Kaider A. Temporary increase in the risk for recurrence during pregnancy in women with a history of venous thromboembolism. *Blood*, 2002 Aug 1, 100(3): 1060-2.
52. Eichinger S, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Quehenberger P, Schneider B, Weltermann A, Wagner O, Kyrle PA. D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism. *JAMA*, 2003 Aug 27, 290(8): 1071-4.
53. Romualdi E, Dentali F, Rancan E, Squizzato A, Steidl L, Middeldorp S, Ageno W. Anticoagulant therapy for venous thromboembolism during pregnancy: a systematic review and a meta-analysis of the literature. *J Thromb Haemost*, 2013 Feb, 11(2): 270-81.
54. Bennett A, Chuniail S. Diagnosis and Management of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism in Pregnancy. *Semin Thromb Hemost*, 2016 Oct, 42(7): 760-773.
55. Harris T, Meek S. When should we thrombolysate patients with pulmonary embolism? A systematic review of the literature. *Emerg Med J*, 2005 Nov, 22(11): 766-71.
56. Greer IA. Low-molecular-weight heparin for pregnancy complications. *Lancet*, 2016 Nov 26, 388(10060): 2570-2572.
57. Gould MK, Dembitzer AD, Doyle RL, et al. Lowmolecular- weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*, 1999, 130: 800-809.
58. Iturbe-Alessio I, Fonseca MC, Mutchnik O, Santos MA et al. Risks of anticoagulant therapy in pregnant women with artificial heart valves. *N Engl J Med*, 1986, 315(22): 1390-3.
59. Kutteh WH. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol*, 1996 May, 174(5): 1584-9.

Рекомендован ВАК РФ

АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Журнал основан Национальным обществом по атеротромбозу (НОАТ) при поддержке Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов и Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (НАБИ).



В журнале публикуются образовательные и информационные статьи, описания клинических наблюдений, включая случаи применения новейших методик лечения.

Особое внимание уделено материалам, характеризующим возможности использования современных методов исследования состояния тромбообразования и сосудистой стенки, методов лечения атеротромботических заболеваний в отечественных научных и практических учреждениях.

Среди авторов журнала известные ученые, ведущие исследователи и аналитики: кардиологи и неврологи, сосудистые хирурги, липидологи и специалисты в области коагулологии, клинические фармакологи и патофизиологи.

Реклама

www.asurgery.ru

- НОВОСТИ
- АРХИВ ВЫПУСКОВ

РЕМЕДИУМ
ИЗДАТЕЛЬСТВО

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426,
remedium@remedium.ru