

Кротова А.А., Зильбер М.Ю.

Современные аспекты проблемы тромбозмболических осложнений во время беременности (обзор литературы)

Гинекологическое отделение МБУ ЦГКБ №24, г.Екатеринбург; кафедра акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития РФ, г. Екатеринбург

Krotova A.A., Zilber M.Y.

Modern aspects thromboembolic complications during pregnancy (review)

Резюме

В представленном обзоре обобщены данные о патогенезе, особенностях диагностики и лечения венозных тромбозмболических осложнений у беременных. На основании различных исследований отражена эпидемиология ВТЭО, охарактеризована роль хронической венозной недостаточности как фактора риска формирования тромбоза глубоких вен нижних конечностей.

Ключевые слова: тромбозмболические осложнения, хроническая венозная недостаточность, беременность

Summary

In the present review summarizes data on the pathogenesis, diagnosis, and treatment characteristics of thromboembolic complications in pregnant women. Based on various studies reflect the epidemiology of VTEC, described the role of chronic venous insufficiency as a risk factor for the formation of deep venous thrombosis of lower extremities.

Keywords: thromboembolic complications, chronic venous insufficiency, pregnancy

Введение

На протяжении многих лет среди причин материнской смертности лидировали акушерские кровотечения, тромботические состояния и гнойно-септические заболевания. В настоящее время основной причиной гибели пациенток во время беременности и в послеродовом периоде становятся именно венозные тромбозмболические осложнения (ВТЭО). Так, до 15% ситуаций материнской смертности в развитых странах обусловлено тромбозмболией легочной артерии (ТЭЛА). Заболеваемость ВТЭО составляет 3–12 случаев на 1000 беременных. По данным мировой литературы на 1000 родов приходится 2–5 тромботических осложнений; более 50% всех венозных тромбозмболических осложнений возникают у женщин в возрасте до 40 лет и преимущественно ассоциированы с гестацией. Крупное ретроспективное исследование связанных с беременностью венозных тромбозов (Глазго, 2004 г.) включало анализ более 72 000 родов, и показало, что частота ВТЭО при беременности – 3,24 на 1000 женщин в год, при этом частота тромбоза глубоких вен голени составила 2,45 на 1000 женщин в год, а заболеваемость тромбозмболией легочной артерии – 0,79 на 1000 женщин в год [1]. В Великобритании смертность от ВТЭО является прямой причиной материнской смертности в 36% случаев [2].

Риск венозных тромбозмболий при физиологической протекающей беременности в среднем на 0,05–1,8% выше, чем у небеременных женщин.

Однако риск развития ВТЭО определить достаточно сложно, о чём свидетельствуют многие источники [3, 4, 5]. Когортное исследование, проведённое в США (2005г.), ставило целью определить основные тенденции заболеваемости ТГВ и ТЭЛА во время беременности и в послеродовом периоде у пациенток с эпизодом ВТЭО в период с 1966 по 1995 г. По данным авторов, относительный риск (стандартизированный коэффициент заболеваемости) для венозной тромбозмболии у беременных и родильниц был 4,29 (95% ДИ от 3,49 до 5,22, $p < 0,001$), а общая частота венозной тромбозмболии (абсолютный риск) составила 199,7 на 100000 женщин в год. Ежегодная заболеваемость была в 5 раз выше у женщин после родов, чем у беременных (511,2 против 95,8 на 100000 населения), а частота тромбоза глубоких вен в 3 раза выше, чем ТЭЛА (151,8 против 47,9 на 100000). Легочная эмболия сравнительно редко отмечалась во время беременности по сравнению с послеродовым периодом (10,6 против 159,7 на 100000 населения). За 30-летний период исследования, частота венозной тромбозмболии во время беременности оставалась относительно постоянной, а послеродовая заболеваемость ТЭЛА уменьшилась более чем в 2 раза [3].

Важно отметить, что есть различия заболеваемости ВТЭО в зависимости от триместра беременности. Так, по данным Sultan A.A. и соавт., заболеваемость ВТЭО в течение третьего триместра беременности в шесть раз выше, чем вне беременности (отношение шансов = 61; 95% доверительный интервал 47 – 79). В свою очередь, первый (относительный риск = 16) и второй (относительный риск = 21) триместры характеризуются небольшим увеличением риска. В первые 6 недель после родов было отмечено 22-кратное увеличение риска, с пиком, приходившимся на 3 неделю послеродового периода. Полученные результаты указывают на необходимость разработки чётких рекомендаций по профилактике ВТЭО на протяжении беременности и по ведению пациенток в послеродовом периоде [4].

На сегодняшний день тромбоз глубоких вен (ТГВ) и ТЭЛА принято рассматривать как проявление одного заболевания. Необходимость раннего распознавания и начала лечения ТЭЛА определяется не только ее значительной распространенностью, но и возможностью существенного снижения летальности при своевременном начале терапевтических мероприятий. Смертность при нелеченой ТЭЛА превышает 30%, в то время как адекватная антикоагулянтная терапия позволяет достичь значительного снижения этого показателя (от 2 до 8%) [6].

Патогенез и факторы риска венозных тромбозомбозических осложнений во время беременности. Предрасположенность беременных к тромбозам не вызывает сомнений – помимо физиологической гиперкоагуляции, беременность сопровождается рядом анатомических, гормональных и гемодинамических перестроек, которые вносят свой вклад в повышенную готовность организма беременной к тромботическому процессу. По мере изучения патогенеза венозных тромбозов была определена роль различных молекулярных агентов, ответственных за формирование тромбофилий, несомненно являющихся одними из вероятных провоцирующих факторов развития тромбозов.

Во время беременности происходят изменения в венозной системе, заключающиеся в дилатации вен разного калибра, снижении мышечного тонуса, функциональной недостаточности клапанов, сдавлении подвздошных и нижней полой вен беременной маткой – всё это приводит к снижению скорости венозного кровотока на 50 % к III триместру беременности, что, в свою очередь, способствует стазу крови.

Со стороны системы гемостаза при гестации отмечается увеличение концентрации всех факторов свёртывания крови, возрастание содержания фибриногена, снижение фибринолитической и антикоагуляционной активности [7].

Перечисленные выше физиологические изменения эволюционного имеют цель – защита организма беременной и родильницы от кровотечения. Однако при сочетании с врождёнными и приобретёнными факторами риска они вовлекаются в патологический процесс тромбоза путём реализации классической триады Вирхова – повреждение эндотелия, турбулентный кровоток, нарушение реологических свойств крови.

К факторам риска ТГВ относят возраст старше 35 лет, ИМТ более 25 кг/м², онкологические заболевания, семейный и личный анамнез тромбоза, инфекции, курение, длительную иммобилизацию, а также полостные оперативные вмешательства, травмы в анамнезе, применение гормональных контрацептивов и препаратов для подавления лактации и ряд других.

Кроме того, сама беременность повышает риск развития тромбоза в 5 – 6 раз. Связанные с гестацией факторы риска – многоплодная беременность, преэклампсия и эклампсия, кесарево сечение.

Велика роль врождённых и приобретённых тромбофилий в патогенезе тромботических осложнений. Следует отметить мутации генов системы гемостаза – особенно гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), гена V фактора свёртывания (Лейденовская мутация), гена протромбина G20210A, дефицит антипротромбина III. Мета-анализ тромбофилии у беременных женщин показал, что риск более 8 раз выше, для гетерозиготных носителей FV Leiden и почти в 7 раз выше, гетерозиготных протромбина 20210A носителей мутаций, чем у беременных женщин без тромбофилии [1]. В то же время сам факт наличия мутаций не является строгим предиктором развития тромбоза и не все случаи тромбофилий требуют проведения превентивной терапии [8].

ТГВ – многофакторная патология, поэтому на практике отмечается сочетание как врождённых, так и приобретённых факторов риска. Так, по данным ряда исследователей, достоверно больший риск формирования ВТЭО отмечался у беременных, имеющих мутацию гена V фактора свёртывания в сочетании с гестационным сахарным диабетом и ожирением, и в меньшей степени, при сочетании мутации того же гена с возрастом старше 35 лет [9, 10, 11]. Значительный риск ТГВ и ТЭЛА во время беременности имел место у пациенток после вспомогательных репродуктивных технологий и страдающих гестационным сахарным диабетом. Отмечается также высокий риск ТЭЛА в послеродовом периоде у пациенток старше 35 лет, родоразрешённых путём кесарева сечения, имевших предлежание или отслойку плаценты, перенесших преэклампсию во время настоящей беременности [11].

Диагностика. До появления локальных симптомов ТГВ возможно изменение общего состояния пациентки – субфебрильная температура, тахикардия, не соответствующая температуре, лабильный пульс. Местные симптомы определяются диаметром поражённой вены: отёк, боли, ощущение «распирания», онемения, диффузный цианоз кожи, при поражении бедренно-подколенного сегмента – положительные симптомы Хоманса (боли в икроножных мышцах при тыльном сгибании стопы), Мозеса (сравнительная переднезадняя и боковая компрессии голени с появлением болей в первом случае), Лувеля (появление болей в икроножных мышцах при кашле и чихании), положительная проба Ловенберга (боли в икроножных мышцах при компрессии пневматической манжеткой сфигмоманометра в средней трети голени при давлении до 150 мм рт. ст.).

При формировании илеофemorального тромбоза цианоз и боль распространяются на всю поражённую нижнюю конечность, отмечается интенсивное чувство тяжести и напряжения. Отек обширный, вовлекает ягодицы и переднюю брюшную стенку.

Затруднения в верификации клинических проявлений обусловлены необходимостью дифференциальной диагностики с отёками беременных (которые также сопровождаются картиной венозного стаза), неврологической патологией, лимфостазом вследствие предшествующей травмы и т.д. Поэтому необходим чёткий алгоритм обследования для максимально быстрого установления диагноза.

Базисная оценка системы гемостаза проводится всем пациенткам с целью выявления патологической гиперкоагуляции. Своевременная диагностика тромбоза глубоких вен является чрезвычайно важной, поскольку у 24% пациентов с нелеченым тромбозом глубоких вен развивается эмболия легочной артерии. Большинство исследований подтверждают высокую чувствительность ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) сосудов нижних конечностей для определения локализации и эмбоопасности тромбов глубоких вен [12, 13, 14]. Ультразвуковое ангиосканирование (УЗАС) – более дорогостоящая методика, однако при этом методе обследования можно получить двухмерное изображение просвета сосудов и оценить характер кровотоков, в том числе, в перфорантных венах [14].

Диагностика тромбоза легочной артерии в настоящее время основана на "диагностической стратегии", а не на конкретном анализе. Первый этап – оценка клинической картины и выявление пациентов с подозрением на ТЭЛА. Возможные варианты манифестации клинической картины: 1) молниеносная или синкопальная форма, – характерна для фатальной, массивной ТЭЛА, в этой ситуации клиническая картина развиться не успевает; 2) острая форма (30–40% больных) – из симптомов превалирует острая боль за грудиной, выраженная одышка, цианоз верхней половины туловища, набухание шейных вен, коллапс, ангинозный статус со страхом смерти; 3) подострая форма – характерна для нарастающего легочного тромбоза. Часто наблюдается при поздно начатой или неадекватной терапии тромбоза. В клинической картине превалируют симптомы прогрессирующей дыхательной и правожелудочковой недостаточности – кровохарканье, плевропневмония и т.д.; 4) рецидивирующая форма – характерны кратковременные обмороки, приступы одышки, лихорадочный синдром невыясненной этиологии, повторные пневмонии, сухой плеврит.

После оценки клинических симптомов необходимо провести ряд стандартизированных исследований, представляющих собой ценный диагностический инструмент. На сегодняшний день наиболее чувствительным тестом для подтверждения подозрения на развитие острой ТЭЛА и тромбоза глубоких вен является определение в плазме Д-димера – продукта деградации фибрина – иммуноферментным методом.

Уровень Д-димера ниже 500 мкг/л практически пол-

ностью исключает ТЭЛА. Для венозных тромбозов Д-димер не специфичен. Его уровень повышается при инфаркте миокарда, пневмонии, злокачественных опухолях, сепсисе, после оперативных вмешательств и при некоторых других заболеваниях и состояниях. Поэтому повышение концентрации Д-димера в плазме крови (более 500 мкг/л) требует дальнейшего дифференциально-диагностического поиска. В период беременности уровень Д-димера повышается физиологически, таким образом тест может быть неинформативным. Однако есть данные, что у 50% женщин уровень Д-димера остается нормальным до 20-й недели беременности [2]. Диагностический критерий концентрации Д-димера при подозрении на ТЭЛА у беременных такой же, как и в обычных клинических ситуациях. Определение Д-димера позволяет избежать нежелательного рентгенологического облучения в период беременности. Тем не менее, при массивном тромбе тест может быть ложноотрицательным.

Электрокардиография (ЭКГ) входит в число стандартных исследований при подозрении на ТЭЛА. Однако при тромбозах мелких ветвей легочной артерии ЭКГ может оставаться без динамики. Наиболее значимые ЭКГ-признаки тромбоза легочной артерии: 1) признак McGinn-White (S1Q3T3): зубец S в отведении I и aVL более 1,5 мм, новый или увеличившийся зубец Q в отведении III и иногда в aVF (но не в отведении II) с отрицательным зубцом T в этих отведениях; 2) смещение сегмента ST и отрицательные зубцы T в отведениях V1–V3; 3) неполная или полная блокада правой ветви пучка Гиса; 4) смещение переходной зоны влево (глубокие зубцы S до V5–V6); 5) отклонение электрической оси сердца вправо.

В случае положительного Д-димера, легочная КТ-ангиография в настоящее время является рекомендуемым методом визуализации. Тем не менее, УЗДГ нижних конечностей, и вентиляционно – перфузионное сканирование остаются приемлемыми у пациентов с противопоказаниями к КТ (в основном при почечной недостаточности) [15, 16].

Некоторые исследователи рекомендуют рассматривать трансторакальную эхокардиографию в качестве безопасной и эффективной альтернативы рентгенографии грудной клетки у беременных [17, 19].

Группа исследователей американского Общества торакальной радиологии под руководством Leung A.N. проанализировала используемые на практике рекомендации по диагностике тромбоза легочной артерии во время беременности. В целом, уровень доказательности для всех рекомендаций был оценен как очень низкий или низкий. Несмотря на такой уровень доказательности базы, были сформулированы следующие рекомендации: выполнение рентгенографии грудной клетки в качестве первой линии диагностики ТЭЛА у беременных, использование скинтиграфии легких в качестве метода выбора при условии нормальной рентгенограммы, и применение компьютерной томографии- ангиографии лёгких (КТАЛ) вместо цифровой субтракционной ангиографии (DSA) у беременных с диагностически незначимым результатом вентиляционно-перфузионного сканирования [18].

В целом для диагностики ТЭЛА у беременных как наиболее эффективный метод большинством авторов признаётся КТ-ангиография (КТА). Группа авторов под руководством Ridge С.А. разработала оптимизированный протокол проведения данного исследования во время беременности. Модифицированный протокол подразумевал выполнение КТ на задержке дыхания, с высокой концентрацией, высокой скоростью введения большого объема контрастного вещества. Объективное и субъективное качество изображения было значительно лучше, для группы пациенток, в которой применялся протокол, оптимизированный для беременности ($p < 0,05$). Предложенный протокол КТА позволил значительно улучшить качество изображения за счет увеличения чёткости лёгочной артерии, повышение адекватности диагностики [20].

При наличии дополнительных факторов риска, отягощенного анамнеза (особенно при наличии привычного невынашивания беременности) после купирования неотложного состояния – эпизода ТГВ или ТЭЛА, целесообразно обследовать пациентку на маркеры генетических тромбофилий и антифосфолипидного синдрома [21, 22].

Лечение и профилактика ВТЭО у беременных. Лечение тромбозов глубоких вен у беременных направлено на выполнение следующих задач: не допустить прогрессирования тромбоза, предупреждение развития ТЭЛА, восстановление проходимости вен, профилактика рецидива тромбоза в последующем.

При наличии флотирующего, эмболоопасного тромба показано хирургическое лечение – имплантация кава-фильтра на фоне адекватной лекарственной поддержки. Установка кава-фильтра является оптимальным и безопасным методом, осуществимым в любом сроке беременности [23, 24].

Лечение ТЭЛА определяется распространённостью процесса. Основные задачи – устранение жизнеугрожающего состояния, профилактика рецидива, предотвращение формирования хронического лёгочного сердца, восстановление нормальной лёгочной перфузии, а при жизнеспособности плода – минимизировать нахождение его в состоянии гипоксии. В первую очередь необходимо найти источник эмболии и провести профилактику рецидива – установка кава-фильтра или каваликация [31].

При поражении мелких ветвей лёгочной артерии (долевых и сегментарных) – возможно проведение изолированной антикоагулянтной терапии низкомолекулярными гепаринами под контролем МНО [25].

Тромболитис показан при объёме поражения лёгочной ткани 30 – 44%, а при вовлечении главных ветвей лёгочной артерии – дополнительно показано проведение отсроченной эмболэктомии. При поражении лёгочной артерии показана экстренная эмболэктомия. Данных о применении метода тромболитиса у беременных в настоящее время мало, однако в литературе есть случаи использования такой терапии с положительным исходом для матери и плода. Так, авторы одного из исследований описали случай успешного применения тромболитиса у 26-летней пациентки в сроке беременности 24 недели, с клиникой внезапной острой одышки и типичной ЭКГ-картинкой;

ТЭЛА подтверждена рентгенологически. Применялся рекомбинантный тканевый активатор плазминогена (альтеплаза 10 мг болюсно, затем 90 мг в течение 2 ч). Последующий гинекологический осмотр и УЗИ показали регулярное сердцебиение плода и отсутствие нарушений маточно-плацентарного кровотока. В дальнейшем осложнений у пациентки и плода не отмечалось, беременность завершилась срочными родами [26].

В отношении антикоагулянтной терапии во время беременности на сегодняшний день сложились определённые представления. Единогласно признаётся, что низкомолекулярные гепарины (НМГ) являются препаратами выбора для лечения и тромбопрофилактики у беременных [27, 28, 30]. Они в равной степени эффективны, как нефракционированный гепарин (НФГ), однако имеют преимущество, так как не проникают через плаценту [27]. Вместе с тем НМГ по сравнению с НФГ имеют лучшую биодоступность, больший период полувыведения (выше антифактор-Ха активность), более предсказуемую фармакокинетику и фармакодинамику, меньший потенциал для провокации развития остеопороза и более низкий уровень гепарин-индуцированной тромбоцитопении [28]. Варфарин и другие препараты группы кумаринов противопоказаны во время беременности, поскольку могут вызвать эмбриопатию, фетальное кровотечение и спонтанный аборт. Ингибиторы фактора-Ха (фондапаринукс) и прямые ингибиторы тромбина в акушерской практике пока не применяются, поскольку не достаточно данных об их влиянии на организм беременной [28, 29].

После эпизода ТЭЛА или ТГВ всем пациенткам назначается эластическая компрессия нижних конечностей, НМГ с профилактической целью – с индивидуальным подбором дозы под контролем тромбоэластограммы. Родоразрешение, при наличии кава-фильтра и при отсутствии показаний к оперативному родоразрешению, – через естественные родовые пути, с отменой гепаринов не позднее, чем за 24 часа до родов. Обязательна эластическая компрессия (не менее 6 – 8 месяцев) и НМГ в послеродовом периоде, с постепенным переводом на непрямые антикоагулянты под контролем МНО [30].

Во время беременности тромбопрофилактику необходимо проводить пациенткам, перенесшим ВТЭО, а также в ряде случаев при наследственных тромбофилиях. Доказано, что антикоагулянтная терапия с использованием НМГ у беременных с семейной тромбофилией уменьшает риск потери плода, защищая мать от рецидива ВТЭО и предотвращая маточно-плацентарный тромбоз [32, 33]. Положительный эффект низкомолекулярных гепаринов проявляется при привычном невынашивании беременности, опосредованном АФС [34, 35, 36]. Ряд авторов подтверждает отсутствие отрицательного влияния НМГ на плод при отягощённом семейном анамнезе по тромбозам глубоких вен [37].

В современных условиях кажется рациональным выявление факторов риска ВТЭО уже при постановке беременной на учёт, и мониторинг группы высокого риска в течение всей беременности с проведением адекватной профилактики [38]. С позиции доказательной медицины,

по данным Королевского колледжа акушерства и гинекологии, любая женщина с тремя и более сохраняющимися факторами риска, должна получать НМГ с профилактической целью во время беременности (уровень доказательности А) [39]. К факторам риска авторы относят: 1) наследственные тромбофилии (дефицит антитромбина, дефицит протейна С, дефицит протейна S, мутация фактора V Лейден, мутация гена протромбина G20210A), 2) приобретенные тромбофилии (антифосфолипидный синдром): стойкое повышение волчаночного антикоагулянта, стойкий умеренный/высокий титр антител к кардиолипину или β 2-гликопротеину I антител, 3) сопутствующие заболевания (например, болезни сердца или легких, СКВ, рак, воспалительные заболевания (воспалительные заболевания кишечника или воспалительные полиартропатии), нефротический синдром (протеинурия > 3 г/сут), серповидно-клеточная анемия, внутривенное употребление наркотиков, 4) возраст > 35 лет, 5) ожирение (ИМТ > 30 кг/м²), 6) паритет \geq 3 беременностей, 7) курение, 8) варикозное расширение вен (симптоматические или выше колена или с сопутствующим флебитом, отеки/изменения кожи) параллелия, 9) многоплодная беременность, 10) вспомогательные репродуктивные технологии, 11) преэклампсия, 12) кесарево сечение, 12) хирургическое вмешательство во время беременности и в послеродовом периоде, 13) обезвоживание, 14) синдром гиперстимуляции яичников, 15) иммобилизация (постельный режим \geq 3 дней), 16) системные инфекции. Ранее выявление факторов риска и вероятных причин развития ВТЭО позволит начать своевременную тромбопрофилактику с подбором индивидуальной дозы препаратов, и таким образом позволит профилировать смертельно опасные осложнения у беременной и родильницы [40, 41, 42].

Заключение

Лидирующее место тромбозмобилических осложнений в структуре материнской смертности определяет научный интерес к данной проблеме. Поиск оптимального алгоритма диагностики и лечения ВТЭО у беременных остаётся важной задачей акушерского и хирургического сообщества. Значимость адекватной профилактики ВТЭО определяется и тем, что у 100% беременных после ТГВ формируется посттромботическая болезнь, относящаяся к хронической венозной недостаточности (ХВН) [44], и у таких пациенток достоверно снижается качество жизни, согласно работе Wik H.S. [43]. Получается некий порочный круг, поскольку тромботические состояния приводят к ХВН, но и сама венозная недостаточность является фактором риска ВТЭО у беременных [45, 46, 47]. Единые патогенетические механизмы формирования варикозной болезни и тромбозов нижних конечностей обуславливают общность профилактических мероприятий [48, 49, 50], в частности, использование системных флеботоников (диосмин – «Флебодиа 600») и эластической компрессии. Поэтому представляется перспективным комплексный подход к профилактике и лечению ХВН и ВТЭО, отражённый в едином клиническом алгоритме, который, вероятно будет разработан в дальнейшем. ■

Кротова А.А. - врач-интерн кафедры акушерства и гинекологии УГМА, г. Екатеринбург; Зильбер М.Ю. - д.м.н., профессор, зам. главного врача по акушерству и гинекологии МБУ ЦГКБ № 24, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку – Кротова Алиса Алексеевна, 620028, г. Екатеринбург, ул. Мельникова 20-77, alisakro@yandex.ru

Литература:

1. Pomp E. R., Lenselink A. M., Rosendaal F. R., Dooggen C. J. M. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2008, Volume 6, Issue 4: 632–637.
2. Целуйко В. И., Мотылевская Т. В. Профилактика и лечение тромбозмобилических осложнений у беременных. *proGASTRO* 2011, №3 (149).
3. Heit J. A., Kobbervig C. E., James A. H., Petterson T. M., Bailey K. R., Melton L. J. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med.* 2005, Nov 15;143(10):697–706.
4. Sultan A. A., West J., Tata L. J., Fleming K. M., Nelson-Piercy C., Grainge M. J. Risk of first venous thromboembolism in and around pregnancy: a population-based cohort study. *Br J Haematol* 2012 Feb;156(3):366–73. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08956.x. Epub 2011 Dec 7.
5. James A., Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Practice bulletin no. 123: thromboembolism in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2011 Sep;118(3):718–29.
6. Корнев Б. М., Козловская Л. В., Попова Е. Н., Фомин В. В. Тромбозмобилиа легочной артерии: факторы риска, диагностика, лечение. *Consilium medicum.* – 2003. – Т. 5, №5.
7. Доброхотова Ю. Э. Тромботические состояния в акушерской практике: пособие/ Ю. Э. Доброхотова, главред. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010г., стр.32 – 59.
8. Di Prima F. A., Valenti O., Hyseni E., Giorgio E., Faraci M., Renda E., De Domenico R., Monte S. Antiphospholipid Syndrome during pregnancy: the state of the art. *J Prenat Med.* 2011 Apr;5(2):41–53.
9. Hiltunen L., Rautanen A., Rasi V., Kaaja R., et al. An unfavorable combination of factor V Leiden with age, weight, and blood group causes high risk of pregnancy-associated venous thrombosis—a population-based nested case-control study. *Thrombosis Research* 2007, Vol. 119, Issue 4: 423–432.
10. Liston F., Davies G. A. Thromboembolism in the obese pregnant woman. *Semin Perinatol.* 2011 Dec; 35(6): 330–4.
11. Jacobsen A. F., Skjeldstad F. E., Sandset P. M. Incidence and risk patterns of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium—a register-based case-control study. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Feb;198(2):233. e1–7. Epub 2007 Nov 12.
12. Sun P., Dong D. N. Clinical analysis of 20 pregnant women with venous thromboembolic disease. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2011 Dec;46(12):911–6.
13. Kesteven P., Hanley J., Loughney A. D. Pregnancy-associated venous thrombosis. *Phlebology.* 2012;27 Suppl 2:73–80.

14. Rosenberg V. A., Lockwood C. J. Thromboembolism in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2007 Sep;34(3):481-500, xi. Review.
15. Robert-Ebadi H., Righini M. Diagnosis of pulmonary embolism. *Rev Mal Respir.* 2011 Jun;28(6):790-9. Epub 2011 May 14.
16. Ferreira Dos Santos L., Andrade C., Rodrigues B. et al. Pregnancy and acute pulmonary embolism: A case report. *Rev Port Cardiol.* 2012 Apr 5.
17. Sielski J., Janion-Sadowska A., Siuda M. et al. Acute pulmonary embolism in pregnant women. *Kardiologia Pol.* 2011;69(12):1302-3.
18. ATS/STR Committee on Pulmonary Embolism in Pregnancy. An official American Thoracic Society/Society of Thoracic Radiology clinical practice guideline: evaluation of suspected pulmonary embolism in pregnancy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Nov 15;184(10):1200-8.
19. Tufano A., Di Capua M., Coppola A. The challenge of diagnosing pulmonary embolism in children, pregnant women, and elderly patients: a descriptive review of the literature. *Semin Thromb Hemost.* 2011 Nov;37(8):908-17. Epub 2011 Dec 23.
20. Ridge C. A., Mhuircheartaigh J. N., Dodd J. D., Skehan S. J. Pulmonary CT angiography protocol adapted to the hemodynamic effects of pregnancy. *AJR Am J Roentgenol.* 2011 Nov;197(5):1058-63.
21. Forastiero R., Martinuzzo M., Pombo G. et al. A prospective study of antibodies to beta2-glycoprotein I and prothrombin, and risk of thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2005 (Vol. 3, Issue 6: 1231-8).
22. Khare M., Nelson-Piercy C. Acquired thrombophilias and pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology.* 2003. Vol. 17, Issue 3: 491-507.
23. Liu Y., Sun Y., Zhang S., Jin X. Placement of a retrievable inferior vena cava filter for deep venous thrombosis in term pregnancy. *J Vasc Surg.* 2012 Apr;55(4):1042-7.
24. Shannon M. Treatment and prophylaxis of venous thromboembolism during pregnancy. *Thrombosis Research.* 2002 Vol. 108, Issue 2: 97-106.
25. Gresele P., Busti C., Paganelli G. Heparin in the prophylaxis and treatment of venous thromboembolism and other thrombotic diseases. *Handb Exp Pharmacol.* 2012;(207):179-209.
26. Fasullo S., Maringhini G., Terrazzino G., Ganci F., Paterna S., Di Pasquale P. Thrombolysis for massive pulmonary embolism in pregnancy: a case report. *Int J Emerg Med.* 2011 Oct 31;4:69.
27. Ulander V.-M., Stenqvist P., Kaaja R. Treatment of deep venous thrombosis with low-molecular-weight heparin during pregnancy. *Thrombosis Research.* 2002. Vol. 106, Issue 1: 13-17.
28. Pregnancy and Thrombosis Working Group. Antithrombotic therapy and pregnancy: consensus report and recommendations for prevention and treatment of venous thromboembolism and adverse pregnancy outcomes. *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* 2007. Volume 197, Issue 5: 457.e1-457.e21, November
29. Spaanderman M. A. Thromboprophylaxis in pregnant women should be individually tailored. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2011;155(18): A3568.
30. Егоров В. А., Попов В. В., Шевела А. И., Севостьянова К. С. Тактика лечения острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей у беременных. *Проблемы клинической медицины. Приложение.* 2007: 88-89.
31. Матюшенко А. А., Андрияшкин В. В., Юмин С. М., Дженина О. В. Прямая парциальная окклюзия нижней полой вены как метод профилактики массивной легочной тромбоэмболии у беременных. *Проблемы клинической медицины. Приложение.* 2007: 101-102.
32. Клинунен Е. Н. Современные рекомендации по профилактике и лечению тромбозов нижних конечностей в акушерстве. *Здоровье Украины.* 2010 3(28): 24-29.
33. Lussana F., Coppens M., Cattaneo M., Middeldorp S. Pregnancy-related venous thromboembolism: Risk and the effect of thromboprophylaxis. *Thrombosis Research.* 2012.
34. Доброхотова Ю. Э., Ли А. Д., Джобава Э. М. Вопросы патогенеза и терапии тромбофилических состояний у беременных с тромботическими осложнениями и невынашиванием беременности. *Consilium medicum.* 2006. Том 08/№ 3
35. Mitic G., Novakov Mikic A., Povazan L., Mitreski A., Kopitovic V., Vajnovic T. Thromboprophylaxis implementation during pregnancy in women with recurrent foetal losses and thrombophilia. *Med Pregl.* 2011 Sep-Oct;64(9-10):471-5.
36. Schoenbeck D., Nicolle A., Newbegin K., Hanley J., Loughney A. D. The use of a scoring system to guide thromboprophylaxis in a high-risk pregnant population. *Thrombosis.* 2011;2011:652796.
37. James A. H. Venous Thromboembolism in Pregnancy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009; 29(3):326-331.
38. Okoroh E. M., Azonobi I. C., Grosse S. D., Grant A. M., Atrash H. K., James A. H. Prevention of Venous Thromboembolism in Pregnancy: A Review of Guidelines, 2000-2011. *J Womens Health (Larchmt).* 2012 May 3.
39. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Green-top Guideline No. 37a, November 2009.
40. Gray G., Nelson-Piercy C. Thromboembolic disorders in obstetrics. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2012 Feb;26(1):53-64.
41. Кудыкин М. Н., Клецкин А. Э., Качалина Т. С., Сюбаева Р. И., Путин В. А., Измайлова Т. С. Профилактика и лечение венозных тромбоэмболических осложнений и хронических заболеваний вен нижних конечностей у беременных. *Флебология;* № 4; 2010; стр. 19-22.
42. McLintock C., Brighton T., Chunilal S. et al. Recommendations for the prevention of pregnancy-associated venous thromboembolism. *Aust J Obstet Gynaecol.* 2012 Feb;52(1):3-13. doi: 10.1111/j.1479-828X.2011.01357.x.
43. Wik H. S., Ender T. R., Jacobsen A. F., Sandset P. M. Long-term quality of life after pregnancy-related deep vein thrombosis and the influence of socioeconomic factors and comorbidity. *J Thromb Haemost.* 2011 Oct;9(10):1931-6.
44. Bamigboye A. A., Smyth R. Interventions for varicose veins and leg oedema in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jan 24;(1):CD001066. Review.
45. Стойко Ю. М., Замятина А. В. Патогенетические аспекты консервативной терапии хронической венозной недостаточности у беременных. *Гинекология.* 2007. - № 2. - С. 63-66.
46. Буданов П. В., Лебедев В. А. Особенности профилактики и лечения варикозной болезни вен у беременных. *Consilium medicum.* 2010 №6.
47. Золотухин И. А. Особенности лечения и профилактики хронической венозной недостаточности нижних конечностей и ее осложнений при беременности. *РМЖ.* 16 сентября 2005 г, № 17.
48. Reich S., Altmeyer P., Stiecker M. Systemic therapy of chronic venous diseases. *Hautarzt.* 2006 Jan;57(1):9-10, 12-8.
49. Krasinski Z., Sajdak S., Staniszewski R. et al. Pregnancy as a risk factor in development of varicose veins in women. *Ginekol Pol.* 2006 Jun; 77(6):441-9.
50. Новиков Б. Н. Варикозная болезнь нижних конечностей и беременность. *РМЖ.* 2011. № 1: 18 - 21.