



# Венозный тромбоз эмболизм в акушерстве

## Основные положения международных и национальных рекомендаций



**В.И. Медведь**, член-корр. НАМН Украины, д.мед.н., профессор, заведующий отделением внутренней патологии беременных ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины»

*Несмотря на значительные успехи современной медицины, диагностика и лечение венозной тромбоз эмболии в настоящее время остается одной из самых актуальных и сложных проблем. Прежде всего это связано с высокой распространенностью венозных тромбоэмболических осложнений во время беременности, их тяжестью, высокой летальностью и различными подходами к диагностике. При отсутствии должной настороженности практических врачей данная патология довольно часто диагностируется несвоевременно, что в свою очередь ведет к неадекватной и запоздалой антикоагулянтной терапии и может явиться причиной возможного неблагоприятного исхода. Предлагаем вашему вниманию доклад профессора В.И. Медведя, с которым он выступил 9 октября 2015 г. перед участниками школы-семинара «Беременность высокого риска», организованной ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Ученый представил современный взгляд на проблему венозного тромбоз эмболизма у беременных, а также практические рекомендации по ведению пациенток с этой патологией в соответствии с новейшими международными руководствами.*

Венозный тромбоз эмболизм (ВТЭ) является общепринятым современным термином, объединяющим три патологических состояния: тромбоз глубоких вен, поверхностный тромбоз флебит и тромбоз эмболию легочной артерии (ТЭЛА) или ее ветвей. Следует отметить, что тромбоз флебит поверхностных вен включен в понятие ВТЭ в последние годы, так как установлено, что он в 30% случаев может стать причиной ТЭЛА.

Беременность является тромбогенным состоянием, т.е. в этот период существенно повышается риск венозных тромбозов и ТЭЛА. В развитых странах мира 20% материнских потерь обусловлено ВТЭ. Венозные тромбозы у беременных встречаются значительно чаще, чем у небеременных женщин того же возраста – в 4,2 случая

на 1000 беременностей. Однако особую опасность представляет послеродовой период, в котором ВТЭ наблюдается в 35 случаях на 1000 родов. Такое жизнеугрожающее состояние, как ТЭЛА, диагностируется в 0,7 случая на 1000 родов. Вероятность развития ВТЭ после кесарева сечения в 3-6 раз выше, чем при вагинальных родах. Важно знать, что риск ВТЭ возвращается к уровню, характерному для небеременных, через 6 нед после родов.

В соответствии с данными Европейского общества кардиологов (ESC, 2011) 79% умерших вследствие ТЭЛА во время беременности имели факторы риска. Это принципиальное положение является основой профилактики ВТЭ, так как учет факторов риска позволяет отнести женщин в группу повышенного риска, проводить соответствующее наблюдение и своевременно назначить предупредительные меры. Существенным является и тот факт, что 50% беременных с ВТЭ имели или диагноз тромбофилии, или идиопатические ВТЭ в анамнезе – факторы риска, которые признаны наиболее значимыми в акушерстве.

К сожалению, врачи мало знакомы с проблемой тромбофилий. Последние подразделяются на наследственные (врожденные, генетические) и приобретенные

Основные виды тромбофилий:

● *наследственные:*

- мутация V фактора свертывания крови (Лейден);
- генная мутация протромбина G20210A;
- дефицит антитромбина III;
- дефицит протеина S;
- дефицит протеина S;
- мутация C677T MTHFR (гипергомоцистеинемия);

● *редкие наследственные:*

- дисфибриногенемия;
- дефицит XII фактора свертывания крови;
- дефицит активаторов плазминогена;
- синдромы «липких» тромбоцитов;

● *приобретенные:*

- антифосфолипидный синдром (АФС);



- искусственные клапаны сердца;
- гепарин-индуцированные тромбозы;
- другие ятрогенные тромбозы (связанные с применением комбинированных оральных контрацептивов, заместительной гормональной терапией);
- иные.

В акушерстве все тромбофилии важно делить на состояния высокого и невысокого риска. К тромбофилиям высокого риска, которые существенно повышают риск ВТЭ при беременности, относятся:

- гомозиготная мутация V фактора (Лейден);
- гомозиготная мутация гена протромбина G20210A;
- сочетание у одной пациентки гетерозиготных мутаций V и II факторов;
- дефицит антитромбина III;
- дефицит протеина C;
- дефицит протеина S;
- АФС.

Другие генетические мутации и полиморфизмы, нарушения фолатного цикла незначительно влияют на риск ВТЭ у беременных, однако они повышает частоту перинатальных осложнений и репродуктивных неудач.

Уже говорилось, что беременность – это фактически тромбогенное состояние. Это значит, что нормальные изменения, происходящие в организме при физиологической беременности способствуют повышению вероятности тромбоза глубоких вен.

Эти изменения таковы:

- значительное замедление кровотока в глубоких венах;
- повышение гидростатического давления в венах нижних конечностей в 2-3 раза;
- гиперэстрогемия;
- значительное повышение концентрации фибриногена и фактора VIII;
- умеренное повышение концентрации протромбина, факторов XI и XIII;
- снижение фибринолитической активности крови (в конце беременности и в первом периоде родов);
- поступление в кровь тканевого фактора после отделения плаценты.

Огромную клиническую значимость проблемы ВТЭ в медицине вообще и в акушерстве в частности, подтверждает тот факт, что международные и национальные консенсусы и руководства относительно ведения беременных с тромбозами обновляются практически ежегодно. Новейшие рекомендации, разработанные в течение нескольких последних лет, изложены в следующих гайдлайнах:

- Руководство по ведению кардиоваскулярных заболеваний во время беременности Европейского общества кардиологов (ESC) 2011 г. (содержит отдельный раздел по ВТЭ);
- «Венозный тромбоз, тромбофилия, антитромботическая терапия и беременность».

Руководство Американского колледжа торакальных врачей (ACCP) 2012 г.;

- «Предупреждение и лечение венозного тромбоза». Международный консенсус на основе научно-доказательной медицины (под ред. профессора A.N. Nicolaidis) 2013 г. (специальный раздел по беременности);
- Руководство Европейского общества кардиологов (ESC) по диагностике и лечению острой легочной эмболии 2014 г. (раздел по беременности);
- Клиническое руководство Канадского общества акушеров-гинекологов (SOGC) «Венозный тромбоз и антитромботическая терапия во время беременности» 2014 г.;
- «Снижение риска венозного тромбоза во время беременности и в послеродовом периоде». Рекомендации Королевского колледжа акушеров-гинекологов (RCOG), апрель 2015 г.

Все эти важнейшие нормативные документы необходимо знать врачу, чтобы соответствовать уровню требований сегодняшнего дня. Ниже приводятся основные практические рекомендации из этих современных гайдлайнов.

Основой профилактики ВТЭ является оценка факторов риска у всех беременных или женщин, планирующих беременность. Пациенток следует проинформировать о симптомах ВТЭ при беременности и необходимости экстренного обращения за медицинской помощью в случае их появления.

Согласно рекомендациям RCOG (2009), выделены следующие факторы риска ВТЭ:

- *предшествующие (постоянные):*
  - рецидивы тромбоза в прошлом;
  - тромбоз, неспровоцированный или связанный с приемом эстрогенов, в т.ч. возникшая при предыдущей беременности или после родов;
  - тромбоз, спровоцированный;
  - семейный анамнез тромбоза;
  - установленная тромбофилия;
  - сопутствующие заболевания (сердечно-сосудистые, бронхолегочные, системная красная волчанка, нефротический синдром, серповидноклеточная анемия, внутривенное введение медикаментов);
  - возраст > 35 лет;
  - ожирение (индекс массы тела > 30);
  - количество беременностей ≥ 3;
  - курение;
  - большие варикозные вены;
- *акушерские:*
  - преэклампсия;
  - обезвоживание (рвота, синдром гиперстимуляции яичников);
  - многоплодная беременность и применение вспомогательных репродуктивных технологий;
  - кесарево сечение;
  - длительность родов > 24 ч;



Таблица 1. Группы риска развития ВТЭ у беременных (RCOG, 2009)

Степень риска	Критерии	Превентивные меры
Высокий	Предшествующие рецидивирующие тромбозы (> 1) Предшествующая тромбоз не спровоцированная или связанная с эстрогенами Предшествующая тромбоз + тромбофилия или семейный анамнез	Применение низкомолекулярного гепарина (НМГ) до родов и в течение 6 нед после родов. Компрессионный трикотаж до, во время и после родов
Умеренный	≥ 3 факторов риска (кроме перечисленных выше); ≥ 2 факторов риска, если пациентка находится в стационаре	Следует рассмотреть назначение НМГ до родов. Профилактика после родов – не менее 7 дней, дольше при наличии > 3 факторов риска. Компрессионный трикотаж
Низкий	< 3 факторов риска (т.е. 0; 1 или 2)	Ранняя активизация и предупреждение обезвоживания

– послеродовое кровотечение (кровопотеря > 1 л или гемотрансфузия);

● *транзиторные:*

- текущая системная инфекция;
- иммобилизация;
- хирургические вмешательства во время беременности или в первые 6 нед после родов.

В зависимости от наличия этих факторов беременных разделяют на три группы риска (табл. 1).

Появились также количественные оценки степени риска ВТЭ в акушерстве. В этом случае риск определяется по сумме баллов (табл. 2), в зависимости от которой разрабатываются меры профилактики (табл. 3).

Таблица 2. Шкала количественной оценки риска ВТЭ во время беременности (Schoenbeck D. et al., 2011)

Фактор риска	Баллы
Возраст > 35 лет	0,5
Вес > 120 кг	0,5
Эпизод ВТЭ у родственников первой и второй степени родства	0,5
Предыдущий неакушерский спровоцированный эпизод ВТЭ	1,0
Предыдущий неакушерский неспровоцированный эпизод ВТЭ	2,0
Предыдущий эпизод ВТЭ на фоне приема оральных контрацептивов	2,0
Предыдущий акушерский эпизод ВТЭ	2,0
Дефицит антитромбина	3,0
Дефицит протеина С	1,5
Дефицит протеина S	1,0
Мутация V фактора (Лейден)	1,0
Мутация протромбина (G20210A)	1,0
Антифосфолипидные антитела	1,0
Сумма баллов	

Таблица 3. Тактика тромбопрофилактики в зависимости от суммы баллов

Сумма баллов	Использование НМГ	
	до родов	после родов
< 1,0	-	-
1,0-1,5	-	6 нед
2,0-2,5	с 28-й недели	6 нед
≥ 3,0	с I триместра	6 нед

Перед плановым кесаревым сечением или индукцией родов антикоагулянтную терапию целесообразно прекратить за 24 ч до операции или до начала регионарной анестезии. Возобновлять применение антикоагулянтных препаратов рекомендуется через 6 ч после вагинальных родов и через 12 ч после оперативного родоразрешения.

При острой венозной тромбозии во время беременности у пациенток высокого риска показано начинать терапию с назначения препаратов нефракционированного гепарина (НФГ) внутривенно, а у лиц умеренного и низкого – с НМГ подкожно. Лечебные дозы подбирают индивидуально, исходя из массы тела пациентки.

Определенные трудности могут возникнуть при контроле проводимого лечения. В случае применения НФГ проводится контроль активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), целевой показатель которого должен быть в 1,5-2 раза выше общелабораторной нормы. Если же в лечении применяются препараты НМГ, необходимо контролировать степень угнетения X активированного фактора (антиХа), что в рутинной лабораторной практике в нашей стране на сегодняшний день не проводится. По этой причине терапия НМГ осуществляется фактически вслепую. Тем не менее необходимо знать, что целевой уровень антиХа составляет 0,6-1,2 МЕ/мл для всех больных и 0,35-0,7 МЕ/мл при механических искусственных клапанах сердца.

Возможности и ограничения применения антикоагулянтной терапии у беременных определяются потенциальным негативным влиянием препаратов на плод.



**Антивитамины К.** Преимущества данных препаратов состоят в пероральном применении, доступной цене и возможности контроля эффективности терапии. Основными недостатками являются тератогенность (варфариновая, или кумариновая, эмбриопатия) и свойство проникать через плацентарный барьер. В результате последнего повышается риск развития внутричерепных кровоизлияний у новорожденного и неконтролируемых кровотечений у матери в третьем периоде родов или раннем послеродовом периоде. Поэтому несмотря на достоинства антивитаминов К, их применение ограничено сроками гестации от 13 до 37 нед. Антивитамины К отнесены к категории D по классификации Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами (FDA, США).

**Препараты НФГ** не проникают через плаценту, относятся к категории В. Они могут применяться на любых сроках беременности. Достоинства этих препаратов – низкая стоимость, недостатки – кратность введения не менее 2 раз в сутки и необходимость частого контроля АЧТВ.

**Препараты НМГ** также не проникают через плаценту, относятся к категории В. В соответствии со всеми существующими руководствами, являются препаратами выбора у беременных. Профилактическое назначение НМГ проводится всегда однократно в сутки и не требует лабораторного контроля.

**Фондапаринукс** – синтетический препарат, близок к НМГ. Относится к категории С, и его применение допустимо у беременных только при непереносимости НФГ и НМГ. Пока четко не установлено возможное влияние на плод.

**Ривароксабан** и **апиксабан** – инновационные препараты, селективные ингибиторы фактора Ха, обладают достаточно высокой биодоступностью при пероральном приеме, их применение не требует контроля. Среди недостатков ривароксабана следует отметить высокую стоимость и отсутствие сведений о влиянии на плод. В настоящее время согласно инструкции препарат противопоказан

для применения во время беременности. Установлено, что ривароксабан проникает через плаценту, однако последствия для плода неизвестны.

**Дабигатран** – еще один инновационный препарат, прямой ингибитор тромбина. При беременности и в послеродовом периоде противопоказан.

**Концентрат антитромбина человека** относится к категории В, т.е. может применяться у беременных, но имеет узкую терапевтическую нишу – только при дефиците антитромбина.

Итак, на сегодняшний день препаратами выбора в акушерстве являются НМГ. Врач должен знать, что фармакокинетика НМГ изменяется во время беременности. Основные особенности этих изменений:

- увеличение объема распределения;
- снижение пиковой концентрации в плазме крови;
- снижение связывания с белками плазмы;
- укорочение периода полувыведения.

Учитывая эти особенности, беременным необходимо назначать препараты НМГ в более высоких дозах с обязательным соблюдением рекомендуемых промежутков между введениями.

В Украине зарегистрированы четыре препарата НМГ – эноксапарин, дальтепарин, надропарин и бемипарин. Эноксапарин, дальтепарин входят во все существующие протоколы и руководства для беременных; надропарин рекомендован АССР и SOGC, но не входит в европейские гайдлайны; бемипарин – новый перспективный препарат, но пока не входит в руководства. На сегодняшний день имеются отдельные публикации о его применении в акушерстве, исследования продолжаются.

Рекомендуемые дозы широко применяемых препаратов НМГ представлены в таблице 4.

Особого внимания в акушерской практике заслуживает такая нозология, как АФС. Значимость этой патологии обусловлена последствиями, к которым приводит данное заболевание: самопроизвольные аборт в I триместре, гибель плода, развитие преэклампсии, задержка внутриутробного

Таблица 4. Рекомендуемые дозы препаратов НМГ в акушерстве

Режим дозирования	Суточная доза препарата	
	Эноксапарин	Дальтепарин
Профилактическая средняя доза		
< 50 кг	20 мг	2500 ЕД
50-90 кг	40 мг	5000 ЕД
91-130 кг	60 мг*	7500 ЕД*
131-170 кг	80 мг*	10000 ЕД*
> 170 кг	0,6 мг/кг*	75 ЕД/кг*
Профилактическая высокая (промежуточная) доза		
50-90 кг	80 мг*	10000 ЕД*
Лечебная доза		
до родов	2 мг/кг*	200 ЕД/кг*
после родов	1,5 мг/кг*	150 ЕД/кг*

\*Доза обычно распределяется на два введения.



роста плода, преждевременные роды. При АФС повышается риск тромбозов на протяжении всего периода гестации.

АФС – это симптомокомплекс аутоиммунных нарушений, при котором наличие в плазме крови антифосфолипидных антител сочетается с определенными клиническими проявлениями (тромбозы, акушерская патология, тромбоцитопения, неврологические расстройства).

В мире приняты диагностические критерии АФС, впервые определенные на Международной конференции в Саппоро в 1999 г. и адаптированные в 2006 г. К ним относятся:

- *клинические критерии:*
  - сосудистые тромбозы;
  - патология беременности;
- *лабораторные критерии:*
  - волчаночный антикоагулянт;
  - антикардиолипидные антитела класса IgG или IgM;
  - антитела к  $\beta_2$ -гликопротеину 1 класса IgG или IgM.

Сосудистый тромбоз определяется как один или более клинических эпизодов венозного, артериального или капиллярного тромбоза в любом органе, подтвержденных объективными методами исследования.

Акушерская патология, наличие которой является критерием диагноза АФС:

- одна или более необъяснимая гибель морфологически нормального плода на сроках  $\geq 10$  нед;
- одни или более преждевременные роды морфологически нормальным плодом до 34 нед вследствие эклампсии, преэклампсии или плацентарной дисфункции;
- три или более необъяснимые самопроизвольные выкидыши подряд на сроках  $< 10$  нед.

Лабораторные критерии АФС:

- волчаночный антикоагулянт;
- антикардиолипидные антитела ( $> 40$  GPL или MPL\*, или  $> 99$ -го перцентиля);
- антитела к  $\beta_2$ -гликопротеину 1 ( $> 99$ -го перцентиля).

Достоверным для верификации диагноза является один или более видов антител, определенных дважды с интервалом не менее 12 нед.

С учетом вышеизложенных особенностей осуществляется выбор лечебной тактики. Трудности терапии АФС у беременных определяются и небольшим спектром разрешенных к применению препаратов. Варфарин, допустимый в период беременности на сроках от 13 до 37 нед, оказался неэффективным при лечении АФС. Несмотря на аутоиммунную природу заболевания,

не отмечено эффективности применения глюкокортикоидов, и их назначение нецелесообразно у беременных. Невысокой эффективностью в отношении АФС обладает аспирин в низких дозах (75–100 мг/сут). Большее влияние на симптомы АФС оказывают НФГ и НМГ, но самая высокая эффективность достигается при сочетании их с аспирином. При этом необходимо отметить, что НМГ имеют преимущества и являются препаратами выбора для лечения беременных. Прием НМГ в случае АФС рекомендуется женщинам на протяжении всей беременности.

Продолжаются исследования гидроксихинолина, в настоящее время его положительное влияние на АФС у беременных достоверно не доказано. Применение плазмафереза неэффективно при лечении АФС, а при вторичном генезе патологии, например при системной красной волчанке, может даже быть вредным. Кроме препаратов, направленных на патогенетические звенья АФС, при лечении этого заболевания у беременных всегда требуется назначение прогестерона.

Проблема ВТЭ в акушерстве, разумеется, значительно сложнее и многограннее, чем представлено выше. Вместе с тем, некоторые наиболее важные моменты в статье отражены. В заключение следует отметить, что:

- основой профилактики является адекватная и своевременная оценка степени риска;
- пери- или послеродовая профилактика не должна быть кратковременной;
- препараты выбора в акушерстве – низкомолекулярные гепарины;
- дозы НМГ для профилактики и лечения нельзя уменьшать, они должны соответствовать массе тела;
- существенное значение в предупреждении ВТЭ имеют эластическая компрессия нижних конечностей, ранняя активизация после родов, достаточное потребление жидкости.

#### Список использованной литературы

1. Regitz-Zagrosek V., Blomstrom-Lundqvist C., Borghi C., Cifkova R. et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy // *European Heart Journal*. – 2011. – Vol. 32. – P. 3147–3197.
2. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed.: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // *CHEST*. – 2012. – № 141 (2). – e419S–e494S.
3. Nicolaides A.N., Fareed J., Kakkar A.K., Comerot A.J. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement // *Int Angiol*. – 2013. – Vol. 32 (2). – P. 111–260.
4. Konstantinides S.V., Torbicki A., Agnelli G., Danchin N. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism // *European Heart Journal*; doi: 10.1093/eurheartj/ehu283.
5. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. RCOG Green-top Guideline No. 37a. – Apr. 2015.
6. Chan W.S., Rey E., Kent N.E. Venous Thromboembolism and Antithrombotic Therapy in Pregnancy. SOGC clinical practice guideline // электронный доступ: [http://sogc.org/wp-content/uploads/2014/06/gui\\_308\\_CPG\\_1406\\_Erev.pdf](http://sogc.org/wp-content/uploads/2014/06/gui_308_CPG_1406_Erev.pdf).
7. Венозный тромбоз эмболизм: диагностика, лечение, профилактика. Междисциплинарные клинические рекомендации. – К., 2013.

\*GPL и MPL – международные единицы концентрации антикардиолипидных антител. Одна единица GPL соответствует фосфолипидсвязывающей активности 1 мкг/мл антикардиолипидных антител класса IgG, а одна единица MPL – фосфолипидсвязывающей активности 1 мкг/мл антикардиолипидных антител класса IgM, очищенных методом аффинной хроматографии.