

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2014 • Том 8 • № 4

© ИРБИС. Все права защищены.

**КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА
И ПРОФИЛАКТИКА ВЕНОЗНЫХ
ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ
ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

Данная информация
не является

КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ПРОФИЛАКТИКА ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Акиншина С.В., Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Андреева М.Д.

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

Резюме: несмотря на интенсивные исследования в этой области, венозные тромбоэмболические осложнения по-прежнему являются одной из ведущих причин материнской смертности. В статье описаны современные аспекты патогенеза, диагностики, лечения, первичной и вторичной профилактики венозной тромбоэмболии во время беременности. Тромбофилия является одним из важнейших патогенетических механизмов развития тромбоэмболий, связанных с беременностью. Низкомолекулярный гепарин является эффективным для профилактики рецидивирующих тромбозов и акушерских осложнений. Женщины с отягощенным личным и семейным анамнезом по тромбозам или тяжелыми акушерскими осложнениями в анамнезе должны быть обследованы на предмет тромбофилии.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, тромбоз глубоких вен, тромбофилия, антифосфолипидный синдром, беременность, низкомолекулярный гепарин, бемипарин.

Введение

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) представляет собой острую окклюзию тромбом или эмболом ветвей легочной артерии и является составной частью синдрома тромбоза системы верхней и нижней полых

вен. В настоящее время эти заболевания принято рассматривать как компоненты единого патологического процесса – венозной тромбоэмболии (ВТЭ).

Актуальность проблемы, прежде всего, определяется тем, что в экономически развитых странах в последние десятилетия ТЭЛА занимает лидирующую позицию в структуре материнской смертности [22]. Частота тромбоэмболических осложнений во время беременности составляет 2-5 на 1000 родов, что в 5-6 раз больше, чем в общей популяции [12]. Вероятно, истинная частота тромбоэмболических осложнений, связанных с беременностью еще больше, так как до 40% случаев они развиваются уже после выписки пациентки из акушерского стационара [31]. Венозные тромбозы магистральных вен приводят к тромбированию сосудов плаценты, ухудшают маточно-плацентарное кровообращение и внутриутробное состояние плода [5], что создает реальную угрозу жизни и здоровью матери и плода и предопределяет рост материнской и перинатальной смертности.

Со времени описания Рудольфом Вирховым в 1884 г. трех главных факторов развития тромбозов (замедление скорости кровотока, повреждение стенки сосуда, изменение свойств крови) был выявлен и изучен целый ряд механизмов, предрасполагающих к тромбозу, однако, даже при тщательном анализе всех факторов риска причина тромбообразования в 50% случаев остается неизвестной (так называемые «идиопатические» тромбозы) [3,5]. Беременность сама по

Список сокращений:

АПС – активированный протеин С; АФС – антифосфолипидный синдром; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ВА – волчаночный антикоагулянт; ВТЭ – венозная тромбоэмболия; КУС – компрессионная ультрасонография; НМГ – низкомолекулярный гепарин; НФГ – нефракционированный гепарин; ТГВ – тромбоз глубоких вен; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии.

себе является состоянием, при котором риск развития венозных тромбозов увеличивается в 5-6 раз [2,13]. Фактически, для физиологической беременности характерны все признаки триады Вирхова. В течение беременности наблюдается прогрессивное увеличение содержания прокоагулянтных факторов, снижение активности антикоагулянтной системы за счет развития резистентности к активированному протеину С (APC), торможение фибринолиза.

Значения тромбофилии для развития ВТЭ, связанных с беременностью

В последние годы все больше внимания уделяется изучению роли тромбофилических состояний как в развитии акушерских осложнений, так и тромбоемболических осложнений [1,4]. В общей популяции генетические формы тромбофилии (мутация FV Leiden, протромбина, дефицит протеинов C и S, анти-тромбина III) и антифосфолипидный синдром (АФС) (приобретенная тромбофилия) в среднем встречаются у 15-20% населения, а при венозных тромбозах, по данным литературы, частота тромбофилий достигает 50% [29]. При ряде тромбофилических состояний риск ВТЭ повышается более чем в 100 раз, особенно при наличии гомозиготных, мультигенных форм тромбофилии или комбинированных форм (генетические тромбофилии+АФС) [34]. В среднем абсолютный риск развития тромбоза во время беременности и в послеродовом периоде при наличии тромбофилии (за исключением мутаций FV Leiden и протромбина G20210A в гомозиготном варианте) составляет 4% [11].

Резистентность к активированному протеину С встречается в среднем у 3-7% среди европейской популяции и у 20-30% пациентов с тромбозами [21]. Классическим примером резистентности к APC является мутация FV Leiden, при которой факторы V и VIII становятся нечувствительными к инактивирующему влиянию протеина С, что приводит к избыточному формированию тромбина и торможению фибринолиза. Резистентность к APC 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 антифосфолипидных антител, прием оральных контрацептивов, инфекции, акушерские осложнения, протекающие на фоне хронического ДВС-синдрома, прежде всего, в условиях гестоза. При наличии гомозиготной мутации FV Leiden риск ВТЭ во время беременности возрастает более чем в 34 раза и в абсолютных цифрах составляет около 4,5% при отсутствии отягощенного семейного анамнеза по тромбозам и до 15% – при наличии ВТЭ в анамнезе у близких родственников [11].

Мутация протромбина G20210A ассоциируется с повышением уровня протромбина (активность фактора II достигает 130% и выше) и выявляется у 2-5% здорового населения. Мутация протромбина G20210A была выявлена у 17% беременных с ВТЭ [20].

При наличии гомозиготной мутации протромбина G20210A риск ВТЭ во время беременности возрастает более чем в 26 раз и в абсолютных цифрах составляет около 3,7% [11].

Важно отметить, что при оценке риска тромбозов во время беременности и при определении показаний к назначению антикоагулянтной терапии во время беременности и в послеродовом периоде в настоящее время огромное значение уделяют анализу семейного анамнеза ВТЭ. Так, было показано, что вне зависимости от наличия тромбофилии у пациенток, близкие родственники которых перенесли ВТЭ, риск тромбоза повышается в 2-4 раза [14].

Исследования последних лет свидетельствуют о четкой связи генетических тромбофилий и АФС с такими осложнениями беременности, как синдром потери плода, фетоплацентарная недостаточность, синдром задержки роста плода, внутриутробная гибель плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, тяжелые формы гестоза [5,8,32,33]. 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 тромбоемболических осложнений во время беременности. На сегодняшний день под АФС понимают симптомокомплекс, сочетающий клинические признаки и лабораторные данные – наличие антифосфолипидных антител в сочетании с артериальными и/или венозными тромбозами и/или акушерскими осложнениями [28] (см. табл. 1).

Венозный или артериальный тромбоз (один и более)*

Акушерские осложнения:

- Гибель морфологически нормального плода при сроке беременности более 10 нед.
- Преждевременные роды (менее 34 нед. беременности) (одни и более) в связи с:
 - тяжелыми формами гестоза
 - фетоплацентарной недостаточностью
 - преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты
- три и более выкидыша при сроке беременности до 10 нед. (при отсутствии гормональных и анатомических причин, хромосомных аномалий)

Лабораторные критерии:

- Положительная проба на волчаночный антикоагулянт
- Антитела к кардиолипину IgM или IgG (титр более 40 GPI или MPL)
- Антитела к b2-гликопротеину I IgM или IgG (титр более 40 GPI или MPL)

Таблица 1. Современные критерии антифосфолипидного синдрома

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

Во время беременности тромбозы манифестируют у 30% пациенток с АФС [25]. Риск рецидива ВТЭ при АФС значительно выше, чем в общей популяции, и достигает 70% [26].

Патогенетическими механизмами развития тромбозов при АФС являются: взаимодействие с фосфолипидами эндотелиальных клеток и тромбоцитов, нарушение секреции простациклина, нарушение контактной активации фибринолиза, ингибция тканевого активатора плазминогена (t-PA), тромбомодулина/протеина С/протеина S, индукция резистентности к APC [6]. Важно отметить, что наибольший риск тромбозов ассоциирован с положительной пробой на ВА (в 10 раз больший риск для артериальных тромбозов и в 4-16 раз – для ВТЭ).

Гипергомоцистеинемия связывают с ранним развитием атеросклероза и повышением риска возникновения тромбозов. Наиболее часто причиной гипергомоцистеинемии является мутация метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR C677T, частота которой в общей популяции составляет 10-20% [17]. Однако данные литературы относительно роли мутации MTHFR C677T, как фактора повышенного риска ВТЭ и акушерских осложнений, противоречивы [10,17,19]. Гипергомоцистеинемия является единственной наследственной аномалией гемостаза, которая сравнительно легко компенсируется при применении фолиевой кислоты и витаминов группы В. Для нашей страны характерно отсутствие концепции «здорового образа жизни» и дефицит в пищевом рационе необходимых витаминов и антиоксидантов. Поэтому дальнейшее изучение роли гипергомоцистеинемии для развития ВТЭ во время беременности представляется весьма важным.

Диагностика ВТЭ во время беременности

Диагностика ВТЭ – трудная задача для практикующих врачей. Клиническая картина ТЭЛА характеризуется полиморфизмом клинических проявлений и является неспецифичной. Кроме того, не существует идеального метода диагностики ТЭЛА. Для подтверждения наличия тромбозомболических осложнений приходится использовать целый комплекс методов исследования, включая ЭКГ, рентген легких, ЭХО-КГ, ангиопульмонографию, вентиляционно-перфузионную сцинтиграфию, спиральную компьютерную и магнито-резонансную томографию. Даже при нормально протекающей беременности, особенно к концу срока гестации, могут наблюдаться отеки ног, одышка и боли в грудной клетке. Если в общей популяции диагноз ВТЭ при наличии клинических симптомов подтверждается в 20-30% случаев, то при беременности – лишь в 8% при симптомах ТГВ и в 5% случаев – при симптоматике ТЭЛА [11]. Если в общей популяции венозные тромбозы преимущественно поражают вены голени, то при беременности преобладают тромбозы

илеофemorальных вен. При этом значительно возрастает риск прогрессирования тромбоза и развития ТЭЛА, которая является потенциально летальным осложнением. Тромбоз вен илеофemorального сегмента проявляется болями внизу живота, перитонеальными симптомами, небольшим подъемом температуры и лейкоцитозом. Такая клиническая картина нередко является предметом диагностических ошибок. Наиболее часто дифференциальной диагноз приходится проводить с острым аппендицитом, почечной коликой. Очень важна в данном случае осторожность врача в отношении возможности развития тромбоза.

При тромбозе глубоких вен и тромбозомболии легочной артерии также можно выделить общие, функциональные, болевые и застойные симптомы (см. рис. 1).

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

При беременности значительно осложнено проведение инструментальной и лабораторной диагностики ВТЭ. В общей популяции отрицательные результаты теста на D-димер позволяют исключить диагноз ВТЭ; при этом не требуется проведения дополнительных инвазивных исследований и назначения антикоагулянтной терапии [18]. Однако уровень D-димера возрастает при физиологической беременности по мере увеличения сроков гестации, а также при наличии акушерских осложнений, протекающих с ДВС-синдромом. Таким образом, при беременности тест на D-димер можно рассматривать лишь как вспомогательный, но не единственный метод диагностики ВТЭ. Кроме того, снижается чувствительность основного метода диагностики ТГВ – компрессионной ультрасонографии. Этот метод менее пригоден для выявления проксимальных тромбозов, которые наиболее часто развиваются во время беременности. В настоящее время рекомендуется следующий алгоритм диагностики ТГВ во время беременности: при подозрении на ТГВ в первую очередь показана компрессионная ультрасонография (КУС). При отрицательных результатах показано определение уровней D-димера высокочувствительными методами и серийная КУС (на 3-й и на 7-й день после обращения). При наличии симптомов илиофemorального тромбоза и отрицательных результатах стандартной КУС показано дальнейшее обследование: доплерография подвздошных вен, МРТ, венография при необходимости.

Сразу следует оговориться, что с учетом риска лучевой нагрузки для плода (допустимый уровень – не более 5 рад) допускается проведение рентгенографии легких (0,02-0,07 рад), КТ (не более 1 рад), вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии, венографии (с защитой живота свинцовым фартуком, не более 0,5 рад) по жизненным показаниям [30].

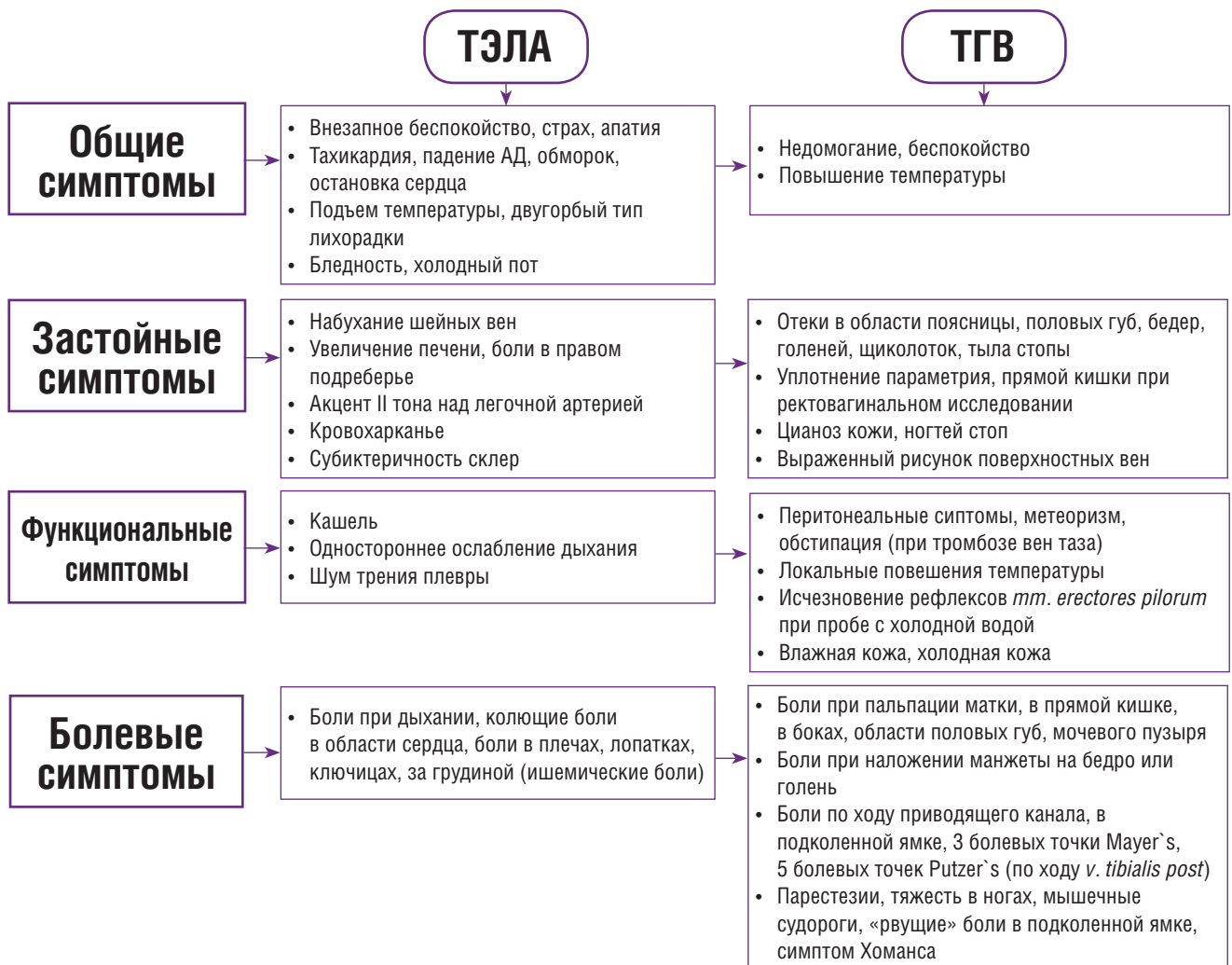


Рисунок 1. Клинические симптомы венозной тромбоэмболии.

Лечение острой ВТЭ во время беременности

Целями лечения тромбоэмболических осложнений является предупреждение прогрессирования тромбоза и развития фатальной тромбоэмболии, а также развития рецидивов в раннем периоде в отдаленной перспективе. Антикоагулянтную терапию необходимо начинать при подозрении на тромбоэмболию на основании данных клинической симптоматики, не дожидаясь подтверждения диагноза при помощи инструментальных исследований.

Низкомолекулярные гепарины (НМГ) являются препаратами выбора для лечения и профилактики ВТЭ во время беременности. В отличие от варфарина, нефракционированный гепарин (НФГ) и НМГ не проникают через плаценту и являются относительно безопасными для плода. НМГ являются эффективными и обладающими высоким профилем безопасности средствами для лечения и профилактики ВТЭ как у беременных, так и у небеременных [11]; кроме того, терапия НМГ снижает вероятность формирования посттромбофлебитического синдрома по сравнению с варфарином. Результаты крупного систематического обзора свидетельствуют о низком риске развития кровотечения при применении НМГ во время

беременности (около 0,5% случаев тяжелых дородовых кровотечений, 1% тяжелых послеродовых кровотечений, 2% раневых гематом) [23].

Частота тяжелых геморрагических осложнений при применении НМГ при беременности составляет 2% и соответствует таковой у небеременных пациенток и таковой же – при применении варфарина для лечения ВТЭ [11].

На сегодняшний день НМГ являются препаратом выбора у беременных с тромбофилией и позволяют предупредить развитие не только тромбоэмболических осложнений, но и основных акушерских, к которым относится невынашивание беременности, гестозы, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, внутриутробная задержка роста плода, антенатальная гибель плода, фетоплацентарная недостаточность. Преимущества НМГ перед НФГ неоспоримы: хорошие фармакокинетические свойства, простота применения, отсутствие необходимости лабораторного контроля в большинстве случаев, меньший риск геморрагических осложнений, остеопороза, гепарин-индуцированной тромбоцитопении. В таблице 2 представлена сравнительная характеристика НМГ, доступных на российском фармацевти-

ческом рынке. Нужно отметить, что среди них меньшую среднюю молекулярную массу, а также наиболее высокое отношение анти-Ха-активности и антитромбиновой активности (а значит, и более выраженный антитромботический эффект) имеет бемипарин – препарат второго поколения НМГ. Бемипарин в дозировке, используемой в клинической практике, имеет период полувыведения около 5 ч, что выше периода полувыведения таких НМГ, как эноксапарин, дальтепарин, надропарин. Анти-Ха-активность определяется в течение 12 ч после введения профилактических и в течение 18 ч – лечебных доз бемипарина соответственно. Все это обеспечивает высокий профиль комплаентности терапии бемипарином – одна подкожная инъекция в сутки. Известны результаты рандомизированного сравнительного клинического исследования бемипарина (Цибор®) и низких доз ацетилсалициловой кислоты в профилактике привычного невынашивания [7]. Исследователи сравнили частоту живорождений у 141 женщин 18-42 лет с привычным невынашиванием (более двух необъяснимых спонтанных прерываний беременности на сроке менее 20 недель гестации) вследствие антифосфолипидного синдрома (АФС) при монотерапии бемипарином в дозировке 2500 МЕ (80 женщин) либо ацетилсалициловой кислотой 100 мг (61 женщина) до 36-й недели гестации. Также оценивались акушерские осложнения, неблагоприятные события для матери и для плода в обеих группах сравнения. Успешно выносили беременность 44 пациентки, получавшие ацетилсалициловую кислоту, и 70 пациенток, получавших бемипарин. Среди них примерно две трети родили естественным путем. Таким образом, частота живорождений у женщин, получавших бемипарин, была статистически достоверно выше, чем в группе использовавших ацетилсалициловую кислоту (86,25 и 72,13% соответственно, $p < 0,05$). Более того, средний вес новорожденных был значительно ниже в группе женщин, получавших терапию ацетилсалициловой кислотой (3129 ± 1263 и 2323 ± 1500 г, $p < 0,001$).

НФГ и НМГ не проникают в грудное молоко и, следовательно, могут применяться женщинами при кормлении грудью. Кормление грудью является также относительно 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 недели 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].

При развитии ВТЭ во время беременности НМГ необходимо применять в терапевтической дозе в течение 3-4 недель, затем возможно снижение дозы до 75% или продолжение использования лечебной дозы до конца беременности. После родов НМГ назначается минимум на 6-8 недель. Суммарная длительность лечения должна составлять минимум 3 месяца. Учитывая дополнительное повышение риска ВТЭ во время беременности в 5-10 раз и более высокий риск проксимальных тромбозов, длительная терапия НМГ в высоких дозах у таких больных абсолютно оправдана.

Для лечения острой ВТЭ во время беременности также можно использовать НФГ (в частности, такому варианту в клинической практике нередко отдают предпочтение при массивном тромбозе). Режимы дозирования НФГ при остром ВТЭ во время беременности следующие: 80 Ед/кг нагрузочная доза, затем 18 Ед/кг/ч. Контроль АЧТВ на фоне терапии НФГ проводится через 4-6 ч после нагрузочной дозы, через 6 ч после смены дозы и ежедневно после достижения терапевтического диапазона АЧТВ (1,5-2,5). НФГ применяют внутривенно в течение 5 дней, затем осуществляется переход на НМГ.

Если беременность наступила после недавнего тромбоза (менее 1 мес. до беременности), во время беременности рекомендуется начать лечебную дозу НМГ и продолжать ее еще минимум 3 мес. с момента развития тромбоза, затем дозу НМГ можно снизить до 75% от лечебной или продолжить терапевтическую дозу в течение всей беременности. Если тромбоз произошел в течение 6 мес. до беременности, дозировка НМГ должна составлять не менее 75% от лечебной дозы. Если с момента развития тромбоза до наступления беременности прошло более 6 мес., можно применять профилактическую дозу НМГ с начала беременности.

Последняя инъекция НМГ проводится за 24 ч до кесарева сечения или до индукции родов (эпидуральная анестезия возможна через 24 ч после инъекции НМГ); антикоагулянтная терапия возобновляется через 4-6 ч после родоразрешения. Утром накануне планового кесарева сечения при назначении НМГ в лечебной дозе один раз в день проводится последняя инъекция НМГ со снижением дозы на 50%. При очень высоком риске рецидива (проксимальный тромбоз или ТЭЛА незадолго до родов) оправдана плановая индукция родов или плановое кесарево сечение для сокращения периода нахождения без антикоагулянтов. При крайне высоком риске рецидива (проксимальный ТГВ или ТЭЛА менее чем за 2 недели до родов) рекомендуется перевести пациентку на терапевтические дозы НФГ и отменить НФГ за 4-6 ч до ожидаемого момента родов или спинномозговой анестезии. Возможна также установка кава-фильтра у этой группы больных, однако, риск миграции и

повреждения нижней полой вены во время беременности выше, чем у небеременных, а опыт такой тактики ограничен.

Отдельно коснемся вопроса контроля терапии гепаринами. Лабораторный контроль лечебной дозы НМГ не является обязательным и показан у ограниченного контингента больных (нарушение функции почек, вес менее 50 или более 90 кг, повторные тромбозы). Валидированным методом контроля терапии НМГ является только определение анти-Ха-активности. Примерный режим контроля: 1-3 раза в месяц через 4-6 ч после инъекции НМГ; анти-Ха-активность должна составлять 0,6-1,0 при применении 2 раза в сутки.

Что касается НФГ, то при беременности возможны трудности с контролем АЧТВ в связи с повышением фибриногена и FVIII в конце гестационного срока. Это приводит к укорочению АЧТВ и назначению необоснованно высоких доз НФГ. Во время беременности описан феномен резистентности к НФГ, когда для адекватного удлинения АЧТВ требуется доза более 40 000 Ед/сут. Причинами ее развития являются повышение гепарин-связывающих белков во время беременности (vWF), увеличение ОЦК, расщепление НФГ плацентой, увеличение почечного клиренса, повышение уровней FVIII. Эффективность терапии НФГ при этом надо контролировать по анти-Ха активности. Целевые значения: 0,35-0,7 Ед/мл или 0,5-1,0 Ед/мл при массивном тромбозе. Особенно необходимо обратить внимание на то, что при применении НФГ необходим контроль количества тромбоцитов каждые 2-3 дня с 4-й по 14-й день лечения с целью своевременного выявления гепарин-индуцированной тромбоцитопении.

Препарат	Средняя молекулярная масса, Да	Отношение анти-Ха-активности и антитромбиновой активности
Надропарин кальция (Фраксипарин®)	4300	3,6
Эноксапарин натрия (Клексан®, Гемалаксан®)	4500	3,8
Далтепарин натрия (Фрагмин®)	6000	2,7
Ревипарин натрия (Кливарин®)	3900	3,5
Тинзапарин натрия (Инноген®)	4500	1,9
Бемипарин натрия (Цибор®)	3600	8

Таблица 2. Сравнительная характеристика препаратов низкомолекулярного гепарина.

Профилактика ВТЭ при проведении операции кесарева сечения

Особое внимание в настоящее время уделяется профилактике ВТЭ при операции кесарева сечения, при этом показания к назначению НМГ в послеопера-

ционном периоде в настоящее время значительно расширены. В общей популяции частота ВТЭ после кесарева сечения в среднем составляет 5 случаев на 1000 и существенно повышается при наличии дополнительных факторов риска [11]. В таблице 3 описаны факторы риска ВТЭ при кесаревом сечении. Показанием для профилактики НМГ является наличие одного фактора высокого риска, или двух факторов среднего риска, или одного фактора среднего риска в условиях экстренного кесарева сечения.

Дискутабельным является вопрос о продолжительности терапии. Распространен подход, когда профилактика с применением НМГ должна проводиться как минимум до выписки из стационара, а при наличии множественных персистирующих факторов риска должна быть продолжена в течение 6 недель после родов. Однако современное поколение НМГ позволяет в ряде случаев уменьшить продолжительность профилактики. Интересные данные получили Cruz M. с соавт., исследовавшие профилактику тромботических осложнений после кесарева сечения с использованием двух различных режимов терапии бемипарином на достаточно репрезентативной выборке [16]. В исследование было включено 646 женщин после операций кесарева сечения, выполненных в течение одного года. Пациенток рандомизировали в одну из двух групп профилактической терапии бемипарином. В первой группе пациентки получали бемипарин в дозе 3 500 МЕ 1 раз в сутки в течение 5 дней, во второй – в дозе 3 500 МЕ 1 раз в сутки в течение 10 дней. Продолжительность тромбопрофилактики была определена в 5 и 10 дней на основании того, что 5 дней – это рекомендация руководств по клинической практике до 2008 г. Для сравнения был выбран 10-дневный период, так как нормализация различных факторов свертывания начинается спустя неделю. Бемипарин начинали вводить, по крайней мере, через 8 ч после кесарева сечения. В случае локорегионарной анестезии бемипарин не применяли до истечения 8 ч после удаления эпидурального катетера. У 98,2% пациенток имелись дополнительные факторы риска, чаще всего ими являлись экстренное выполнение операции кесарева сечения, анемия или ожирение. Единственные факторы риска тромбоэмболических осложнений, достоверно связанные с тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА), включали отслойку плаценты и преждевременные роды. В ходе исследования был зафиксирован единственный случай ТЭЛА в первый день после кесарева сечения. Таким образом, частота венозных тромбоэмболий в этом исследовании составила 1,54%, а частота венозных тромбоэмболий в общей совокупности родов – 0,34% (1/2 924). Учитывая, что единственный случай тромбоэмболии легочной артерии был зафиксирован в первый день после операции до начала профилактики тромботических осложнений, сравнение между различными режимами терапии НМГ невозможно. Таким образом, в исследуемой популяции в результате принятых мер профилак-

Факторы высокого риска	Дефицит антитромбина III, мутация FV Leiden или протромбина G202110A как в гетерозиготном, так и в гомозиготном варианте Послеродовая инфекция Кровопотеря более 1 л Гемотрансфузия Иммобилизация более 1 нед. ВТЭ в анамнезе Презкламписия в сочетании с задержкой роста плода Тяжелые сопутствующие заболевания (системная красная волчанка, заболевания сердца)
Факторы среднего риска	ИМТ >30 кг/м ² Многоплодная беременность Синдром задержки роста плода Презкламписия Дефицит протеина С или S Курение >10 сигарет в день

Таблица 3. Факторы риска венозной тромбоэмболии (ВТЭ), связанные с операцией кесарева сечения.

тики было снижено количество тромбоэмболических явлений, связанных с операцией кесарева сечения, при этом различий в частоте тромбоэмболических осложнений между двумя режимами профилактики не зафиксировано. На основании полученных данных авторы сделали вывод, что для предотвращения тромбоэмболических осложнений достаточно тромбопрофилактики с использованием бемипарина в дозе 3 500 МЕ один раз в сутки в течение 5 дней после операции кесарева сечения.

Помимо назначения НМГ, не стоит забывать о таких простых и обладающих высоким профилем безопас-

ности методах профилактики ВТЭ, эффективность которых является общепризнанной, как ранняя активизация и ношение компрессионных чулок.

Вторичная профилактика ВТЭ во время беременности

Важнейшим вопросом является профилактика тромбоэмболических осложнений беременности как первичная у беременных из группы высокого риска, так и вторичная. При наличии ВТЭ в анамнезе риск рецидива во время беременности возрастает в 3-4 раза по сравнению с небеременным состоянием. Суммарный риск рецидива тромбоза при наличии ВТЭ в анамнезе как до родов, так и после родов составляет примерно 6% [11].

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 [11,24,27] (см. табл. 4). Особое внимание следует обратить на то, что профилактику с применением НМГ надо начинать с ранних сроков беременности, так как риск ТГВ распределен примерно одинаково по всем триместрам. Важно подчеркнуть, что у всех женщин с ВТЭ в анамнезе в послеродовом периоде требуется обязательное применение НМГ в течение 6 недель в профилактических или средних дозах.

Таким образом, выявление патогенетической причины тромбоза является важным ориентиром для разработки дальнейшей тактики ведения пациенток

Клиническая ситуация	До родов	После родов
ВТЭ во время данной беременности	НМГ в лечебной дозе* с коррекцией по массе тела	НМГ/варфарин минимум 6 недель
ВТЭ в анамнезе, не связанная с транзиторными факторами риска (например, травма, перелом)	Наблюдение	НМГ 6 недель
Идиопатические ВТЭ в анамнезе, ВТЭ, связанные с беременностью или приемом оральных контрацептивов, повторные идиопатические ВТЭ	Низкие или средние дозы НМГ	НМГ 6 недель
ВТЭ в анамнезе, до беременности пациентка получала варфарин	НМГ в лечебной дозе с коррекцией по массе тела или 75% от лечебной дозы, профилактической дозы может не хватать	НМГ 6 недель
Гомозиготная мутация FV Leiden или мутация протромбина, семейный анамнез по тромбозам отягощен, личный анамнез по ВТЭ не отягощен	Низкие или средние дозы НМГ	6 недель НМГ в низкой или средней дозе или варфарин
Гомозиготная мутация FV Leiden или мутация протромбина, семейный и личный анамнез по тромбозам не отягощен	Наблюдение +/- НМГ	НМГ 6 недель
Другие варианты тромбофилии, семейный анамнез по тромбозам отягощен, личный анамнез по тромбозам не отягощен	Наблюдение +/- НМГ	6 недель НМГ в низкой или средней дозе или варфарин при отсутствии дефицита протеина S и C

Таблица 4. Вторичная профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ) во время беременности.

*Профилактическая доза НМГ: 0,4 мл эноксапарина; 0,3 мл надропарина; 5000 Ед далтепарина 1 раз в сутки, 2500 ЕД или 3500 ЕД бемипарина 1 раз в сутки, в зависимости от степени риска.

Средняя доза НМГ: 0,4 мл эноксапарина; 0,3 мл надропарина; 5000 Ед далтепарина 2 раза в сутки. 2500 ЕД или 3500 ЕД бемипарина 1 раз в сутки, в зависимости от степени риска.

Терапевтические дозы НМГ – с коррекцией на массу тела: эноксапарин 1 мг/кг 2 раза в день или 1,5 мг/кг 1 раз в день; далтепарин 100 МЕ/кг 2 раза в день или 200 МЕ/кг 1 раз в день; надропарин 85 МЕ/кг 2 раза в сутки; бемипарин 115 МЕ/кг 1 раз в сутки.

с тромбозмболическими осложнениями во время беременности. Выявление генетических форм тромбофилии не меняет тактику терапии в остром периоде тромбозов, однако позволяет определить:

- длительность и интенсивность вторичной профилактики ВТЭ;
- наиболее эффективный и обладающий высоким профилем безопасности антикоагулянт;
- тактику ведения последующих беременностей, направленную на профилактику акушерских осложнений и ВТЭ;
- тактику при ситуациях, связанных с высоким риском тромбозов (оперативное вмешательство, прием оральных контрацептивов, заместительной гормональной терапии).

Выявление роли тромбофилий в патогенезе как акушерских, так и тромбозмболических осложнений открывает перед исследователями большие перспективы: прогнозирование риска ВТЭ у пациенток с осложненной беременностью (первичная профилактика ВТЭ), разработка патогенетически обоснованной, эффективной и обладающей высоким профилем безопасности вторичной профилактики акушерских осложнений и ВТЭ.

Важнейшими показаниями для проведения скрининга на предмет тромбофилий являются:

- идиопатический тромбоз;
- рецидивирующие тромбозы, особенно у лиц моложе 50 лет;
- отягощенный наследственный анамнез в отношении тромбозмболических осложнений;
- тромбозы необычных локализаций (синдром Бадда-Киари, мезентериальный тромбоз, тромбоз церебральных вен);
- тромбоз на фоне приема оральных контрацептивов или заместительной гормональной терапии;
- акушерские осложнения в анамнезе (тромбозмболические осложнения, тяжелый гестоз,

отслойка плаценты, внутриутробная задержка развития плода, преждевременные роды, повторные выкидыши, неудачи ЭКО);

- кожные некрозы на фоне приема оральных антикоагулянтов.

Заключение

С современных позиций диагноз «тромбоз», за которым может скрываться целый ряд аномалий системы гемостаза, не может полностью удовлетворять клинициста. Диагноз тромбоза подобен диагнозу анемии, когда, помимо характерных клинических симптомов, для врача важны результаты лабораторных и инструментальных исследований для определения причины анемии и назначения патогенетически обоснованного лечения.

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 тромбозмболические, 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 заместительная гормональная терапия.

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

Литература:

1. Акиншина С.В., Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Стулева Н.С., Машкова Т.Я. Тромбофилия и тромбозмболические осложнения, связанные с использованием вспомогательных репродуктивных технологий. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2014; 2: 89-96.
2. Власов П.Н. Беременность при эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2009; 1: 8-13.
3. Крысанов И.С. Фармакоэкономика сахарного диабета. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2009; 1: 42-47.
4. Макацария А.Д., Акиншина С.В. Тромбозы редкой локализации и тромбофилия. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2014; 2: 97-111.
5. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. М. 2003; 904 с.
6. Abrahams V.M. Mechanisms of antiphospholipid antibody-associated pregnancy complications. *Thromb Res*. 2009 Nov; 124 (5): 521-5.
7. Alafar S. Bemiparin versus low dose aspirin for management of recurrent early pregnancy losses due to antiphospholipid antibody syndrome. *Arch. Gynecol. Obstet*. 2012; 285: 641-647.
8. Alferivic Z., Roberts D., Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. 2002; 101: 6-14.
9. Anderson F.A. Jr., Spencer F.A. Risk Factors for Venous Thromboembolism. *Circulation*. 2003; 107: 9-16.
10. Avdonin P.V., Kirienko A.I., Kozhevnikova L.M., Shostak N.A., Babadaeva N.M., Leont'ev S.G., Petukhov E.B., Kubatiev A.A., Savel'ev V.S. C677T mutation in methyltetrahydrofolatered uctase 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.
11. Bates S.M., Greer I.A., Middeldorp S., Veenstra D.L., Prabalos A.M., Vandvik P.O. American College of Chest Physicians. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb; 141 (2): e691S-736S.
12. Bick R.L., Frenkel E.P., Backer W.F., Sarode R. Hematological complications in obstetrics, pregnancy, and gynecology. UK, Cambridge University press. 2006; p. 604.
13. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb. Res*. 2004; 114 (5-6): 409-14.
14. Brill-Edwards P., Ginsberg J.S., Gent M. et al. Recurrence of Clot in This Pregnancy Study

- Group Safety of withholding heparin in pregnant women with a history of venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343 (20): 1439-1444.
15. Butchart E.G., Gohlke-Barwolf C. Anticoagulation management of patients with prosthetic valves. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004 Sep 1; 44 (5): 1143-4.
 16. Cruz M., Fernández-Alonso A.M., Rodríguez I., Garrigosa L., Caño A., Carretero P., Vizcaíno A., Gonzalez-Ramirez A.R. Postcesarean thromboprophylaxis with two different regimens of bempiparin. *Obstet Gynecol Int.* 2011; 2011:548327 doi: 10.1155/2011/548327.
 17. Den Heijer M., Lewington S., Clarke R. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies. *J. Thromb. Haemost.* 2005 Feb; 3 (2): 292-9.
 18. Di Nisio M., Squizzato A., Rutjes A.W., Buller H.R., Zwiderman A.H., Bossuyt P.M. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J. Thromb. Haemost.* 2007 Jan 22; 5 (2): 296-304.
 19. Frederiksen J., Juul K., Grande P., Jensen G.B., Schroeder T.V., Tybjaerg-Hansen A., Nordestgaard B.G. 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.
 20. Gerhardt A., Scharf R.E., Beckmann M.W., Struve S., Bender H.G., Pillny M., Sandmann W., Zotz R.B. 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.
 21. Girling J., de Swiet M. Inherited thrombophilia and pregnancy. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 1998 Apr; 10 (2): 135-44.
 22. Goodnight S.H., Hathaway W.E. Disorders of haemostasis and thrombosis. *Clinical guide.* Second edition. McGraw-Hill, Inc. 2001; p.622.
 23. Greer I.A., Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood.* 2005; 106 (2): 401-407.
 24. Hirsh J., Guyatt G., Albers G.W., Harrington R., Sch nemann H. J. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* June 2008; 133: 110-112.
 25. Jacob H., Rand, Xiao-Xuan Wn. Antibody-Mediated Disruption of the Annexin-V Antithrombotic Shield: a new Mechanism for Thrombosis in the Antiphospholipid Syndrome. *Thromb. And Hemost.* 1999; 82 (2): 649-656.
 26. Kearon C., Gent M., Hirsh J., Weitz J., Kovacs M.J., Anderson D.R., Turpie A.G., Green D., Ginsberg J.S., Wells P., MacKinnon B., Julian J.A. 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.
 27. Koniari I., Siminelakis S.N., Baikoussis N.G., Papadopoulos G., Goudevenos J., Apostolakis E. Antiphospholipid syndrome; its implication in cardiovascular diseases: a review. *J. Cardiothorac Surg.* 2010 Nov 3; 5: 101.
 28. Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T., Branch D.W., Brey R.L., Cervera R., Derksen R.H., DE Groot P.G., Koike T., Meroni P.L., Reber G., Shoenfeld Y., Tincani A., Vlachoyiannopoulos P.G., Krilis S.A. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J. Thromb Haemost.* 2006 Feb; 4 (2): 295-306.
 29. Nicolaides A.N., Fareed J., Kakkar A.K. et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism-International Consensus Statement. *Int. Angiol.* 2013 Apr; 32 (2): 111-260.
 30. Ratnapalan S., Bentur Y., Koren G. «Doctor, will that X-ray harm my unborn child?». *CMAJ.* 2008 Dec 2; 179 (12): 1293-6.
 31. Ray J.G., Chan W.S. 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.
 32. Rey E., Kahn S.R., David M. et al. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003; 361:901-908.
 33. Robertson L., Greer I. Thromboembolism in pregnancy. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2005 Apr; 17 (2): 113-6.
 34. 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.
- outcome. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2002; 101: 6-14.
9. Anderson F.A. Jr., Spencer F.A. Risk Factors for Venous Thromboembolism. *Circulation.* 2003; 107: 9-16.
 10. Avdonin P.V., Kirienko A.I., Kozhevnikova L.M., Shostak N.A., Babadaeva N.M., Leont'ev S.G., Petukhov E.B., Kubatiev A.A., Savel'ev V.S. C677T mutation in methylenetetrahydrofolatereductase 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.
 11. Bates S.M., Greer I.A., Middeldorp S., Veenstra D.L., Prabalos A.M., Vandvik P.O. American College of Chest Physicians. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb; 141 (2): e691S-736S.
 12. Bick R.L., Frenkel E.P., Backer W.F., Sarode R. Hematological complications in obstetrics, pregnancy, and gynecology. UK, Cambridge University press. 2006; p. 604.
 13. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb. Res.* 2004; 114 (5-6): 409-14.
 14. Brill-Edwards P., Ginsberg J.S., Gent M. et al. Recurrence of Clot in This Pregnancy Study Group Safety of withholding heparin in pregnant women with a history of venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343 (20): 1439-1444.
 15. Butchart E.G., Gohlke-Barwolf C. Anticoagulation management of patients with prosthetic valves. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004 Sep 1; 44 (5): 1143-4.
 16. Cruz M., Fernández-Alonso A.M., Rodríguez I., Garrigosa L., Caño A., Carretero P., Vizcaíno A., Gonzalez-Ramirez A.R. Postcesarean thromboprophylaxis with two different regimens of bempiparin. *Obstet Gynecol Int.* 2011; 2011:548327 doi: 10.1155/2011/548327.
 17. Den Heijer M., Lewington S., Clarke R. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies. *J. Thromb. Haemost.* 2005 Feb; 3 (2): 292-9.
 18. Di Nisio M., Squizzato A., Rutjes A.W., Buller H.R., Zwiderman A.H., Bossuyt P.M. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J. Thromb. Haemost.* 2007 Jan 22; 5 (2): 296-304.
 19. Frederiksen J., Juul K., Grande P., Jensen G.B., Schroeder T.V., Tybjaerg-Hansen A., Nordestgaard B.G. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism (C677T),

References:

1. Akin'shina S.V., Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Stuleva N.S., Mashkova T.Ya. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya.* 2014; 2: 89-96.
2. Vlasov P.N. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya.* 2009; 1: 8-13.
3. Krysanov I.S. *Farmakoekonomika. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya.* 2009; 1: 42-47.
4. Makatsariya A.D., Akin'shina S.V. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya.* 2014; 2: 97-111.
5. Makatsariya A.D., Bitsadze V.O. Thrombophilia and antithrombotic therapy in obstetric practice [*Trombofilii i protivotromboticheskaya terapiya v akusherskoi praktike*]. Moscow. 2003; 904 s.
6. Abrahams V.M. Mechanisms of antiphospholipid antibody-associated pregnancy complications. *Thromb Res.* 2009 Nov; 124 (5): 521-5.
7. Alafar S. Bemiparin versus low dose aspirin for management of recurrent early pregnancy losses due to antiphospholipid antibody syndrome. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2012; 285: 641-647.
8. Alferivic Z., Roberts D., Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy

- 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.
20. Gerhardt A., Scharf R.E., Beckmann M.W., Struve S., Bender H.G., Pillny M., Sandmann W., Zotz R.B. 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.
 21. Girling J., de Swiet M. Inherited thrombophilia and pregnancy. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 1998 Apr; 10 (2): 135-44.
 22. Goodnight S.H., Hathaway W.E. Disorders of haemostasis and thrombosis. Clinical guide. Second edition. McGraw-Hill, Inc. 2001; p.622.
 23. Greer I.A., Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood*. 2005; 106 (2): 401-407.
 24. Hirsh J., Guyatt G., Albers G.W., Harrington R., Schünemann H. J. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. June 2008; 133: 110-112.
 25. Jacob H., Rand, Xiao-Xuan Wn. Antibody-Mediated Disruption of the Annexin-V Antithrombotic Shield: a new Mechanism for Thrombosis in the Antiphospholipid Syndrome. *Thromb. And Hemost.* 1999; 82 (2): 649-656.
 26. Kearon C., Gent M., Hirsh J., Weitz J., Kovacs M.J., Anderson D.R., Turpie A.G., Green D., Ginsberg J.S., Wells P., MacKinnon B., Julian J.A. 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.
 27. Koniari I., Siminelakis S.N., Baikoussis N.G., Papadopoulos G., Goudevenos J., Apostolakis E. Antiphospholipid syndrome; its implication in cardiovascular diseases: a review. *J. Cardiothorac Surg.* 2010 Nov 3; 5: 101.
 28. Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T., Branch D.W., Brey R.L., Cervera R., Derksen R.H., DE Groot P.G., Koike T., Meroni P.L., Reber G., Shoenfeld Y., Tincani A., Vlachoyiannopoulos P.G., Krilis S.A. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J. Thromb Haemost.* 2006 Feb; 4 (2): 295-306.
 29. Nicolaidis A.N., Fareed J., Kakkar A.K. et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism-International Consensus Statement. *Int. Angiol.* 2013 Apr; 32 (2): 111-260.
 30. Ratnapalan S., Bentur Y., Koren G. «Doctor, will that X-ray harm my unborn child?». *CMAJ*. 2008 Dec 2; 179 (12): 1293-6.
 31. Ray J.G., Chan W.S. 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.
 32. Rey E., Kahn S.R., David M. et al. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet*. 2003; 361:901-908.
 33. Robertson L., Greer I. Thromboembolism in pregnancy. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2005 Apr; 17 (2): 113-6.
 34. 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.

CLINICAL PICTURE, DIAGNOSIS AND PREVENTION OF VENOUS THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS DURING PREGNANCY

Akinshina S.V., Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Andreeva M.D.

First Moscow State Medical Sechenov University of the Ministry of Health Russian Federation

Abstract: despite intensive research, venous thromboembolism still accounts for significant maternal mortality and morbidity. The article describes modern aspects of the pathogenesis, diagnosis, treatment, primary and secondary prevention of venous thromboembolism during pregnancy. Thrombophilia might be the essential pathogenetic mechanism of thromboembolism associated with pregnancy. Low molecular weight heparin (LMWH) is effective for prevention of recurrent thromboembolism and obstetric complications. Women with personal or family history of thromboembolism or with history of obstetric complications should be screened for thrombophilia.

Key words: pulmonary embolism, deep vein thrombosis, thrombophilia, antiphospholipid syndrome, pregnancy, low molecular weight heparin, LMWH, bemiparin.