

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2014 • Том 8 • № 1

охраняется.

не предназначено для использования
в других целях, кроме предусмотренных
законными способами.

**Течение беременности у женщин
с метаболическим синдромом
с учетом патогенетической роли
тромбофилии**

ТРОМБОЗ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ВЕН В АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Макацария А.Д., Акинъшина С.В., Бицадзе В.О.

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

Резюме: тромбоз церебральных вен является редким, угрожающим жизни состоянием, которое в настоящее время стало более часто диагностироваться благодаря прогрессу в области методик визуализации. Наиболее распространенными факторами риска тромбоза церебральных вен являются беременность, послеродовой период, использование оральных контрацептивов. Доказана ведущая роль тромбофилических состояний в патогенезе церебральных тромбозов, прежде всего мутаций FV Leiden и протромбина G20210A. В статье освещены вопросы патогенеза, дифференциальной диагностики и терапии тромбоза церебральных вен в акушерско-гинекологической практике, а также проблемы ведения беременности у пациенток с тромбозом церебральных вен в анамнезе.

Ключевые слова: тромбоз церебральных вен, тромбофилия, беременность, гормональная контрацепция.

Введение

Важной проблемой в акушерско-гинекологической практике являются так называемые тромбозы редких локализаций, такие как тромбоз церебральных вен, печеночных вен (синдром Бадда-Киари), селезеночных, мезентериальных, яичниковых вен, вен сетчатки, воротной вены, подмышечной и подключичной вен. Такие тромбозы являются очень серьезной патологией, которая часто остается нераспознанной и диагностируется только на аутопсии. Симптомы этих угрожающих состояний в большинстве своем неспецифичны.

Ключевую роль в патогенезе тромбозов редкой локализации играют нарушения в системе гемостаза. При этом тромбофилия обнаруживается у 75% пациентов. Тромбозы редких локализаций развиваются у 25% пациентов с дефицитом антитромбина III. При наличии наследственных тромбофилий риск тромбоза мезентериальных вен повышается в 100 раз. Так, в общей популяции тромбоз данной локализации является крайне редкой патологией (0,01%, по данным

аутопсий у пациентов хирургического стационара), тогда как у пациентов с дефицитом антитромбина III мезентериальный тромбоз развивается в 10% случаев, при дефиците протеина С – в 6%, а при дефиците протеина S – в 4% случаев. Установлено, что тромбозы редких локализаций в 50% случаев возникают спонтанно у пациентов с тромбофилическими состояниями, в остальных случаях, помимо наследственной тромбофилии, в возникновении тромбоза играют роль приобретенные факторы (беременность, прием ОК, воспаление) [19]. Открытие и детальное изучение тромбофилических состояний, а также все более широкое применение КТ и МРТ позволяют на сегодняшний день проводить своевременную диагностику тромботических осложнений редкой локализации.

Факторы риска церебрального тромбоза: значение тромбофилических состояний

В понятие «тромбоз церебральных вен» включены тромбозы поверхностных и глубоких церебральных вен, а также тромбозы синусов головного мозга. Впервые церебральный тромбоз был описан Rides в 1825 г. у пациента с метастатическим опухолевым процессом, а в 1828 г. Abercrombe описал церебральный тромбоз у женщины в послеродовом периоде. Наиболее частыми факторами риска развития тромбоза церебральных вен являются прием оральных контрацептивов, акушерские осложнения беременности и послеродового периода, а также *in vitro*-фертилизация [7]. Данная патология встречается редко – с частотой 3-4 случая на миллион взрослых лиц и 7 случаев – на миллион новорожденных в год, по данным мировых оценок [30]. Тем не менее, большая часть этих случаев приходится именно на женщин детородного возраста и возникает во время беременности и в послеродовом периоде. В отличие от ишемического инсульта, который в типичных случаях возникает у лиц пожилого возраста, тромбоз церебральных вен развивается в основном у молодых взрослых и новорожденных. У новорожденных и детей первых лет жизни основными факторами риска тромбоза церебральных вен служат гестационные и перинатальные осложнения (24%), дегидратация (25%), менингит (18%) и тромбофилия (32%) [11].

Интересно, что тромбоз церебральных вен является единственным тромбозом редкой локализации, для которого выявлена ассоциация с полом. Так, соотношение церебральных тромбозов у мужчин и у женщин составляет 1:3. Возможным объяснением этого факта является повышение риска тромбоза церебральных вен в послеродовом периоде и при приеме оральных контрацептивов (ОК). Тромбоз церебральных вен ассоциируется с наследственными и приобретенными аномалиями гемостаза. Так, риск церебральных тромбозов при наличии мутации FV Leiden возрастает в 3-10 раз [10,24]. Важно отметить, что при сочетании наследственной тромбофилии и приобретенных аномалий гемостаза риск церебральных тромбозов многократно возрастает. Так, если риск тромбоза церебральных вен при приеме ОК возрастает в 6 раз, а у носителей мутации протромбина – в 10 раз, то риск подобных тромботических осложнений у женщин с мутацией протромбина, использующих ОК, возрастает в 80 раз [25] (см. табл. 1). Следует также учитывать, что прием ОК приводит к развитию приобретенной гипергомоцистеинемии, что усугубляет исходное тромбофилическое состояние. Менее достоверные данные удалось получить на сегодняшний день касательно связи тромбоза церебральных вен с дефицитом естественных антикоагулянтов (антитромбина 3, протеина С, протеина S) и циркуляцией антифосфолипидных антител, что, вероятно, обусловлено как редкой встречаемостью дефицита естественных антикоагулянтов в общей популяции, так и ограниченной серией обследованных пациентов с тромбозом церебральных вен.

У женщин репродуктивного возраста тромбоз мозговых сосудов наиболее часто наблюдается в послеродовом периоде (50-60%) на вторую неделю после родов [17]. Однако нередко первые признаки

Фактор риска	Отношение рисков (95% доверительный интервал)
Использование оральных контрацептивов	5,6 (3,9-7,9)
Гетерозиготная мутация FV Leiden	3,4 (2,3-5,1)
Гетерозиготная мутация протромбина G20210A	9,3 (5,9-14,7)
Гипергомоцистеинемия	4,1 (2,5-6,5)
Дефицит антитромбина 3	2,7 (0,7-10,9)
Дефицит протеина С	11,1 (1,9-66,1)
Дефицит протеина S	12,5 (1,5-107,3)
Использование оральных контрацептивов при наличии мутации FV Leiden	30 (3,4-263)
Использование оральных контрацептивов при наличии мутации протромбина G20210A	79,3 (10-692,4)
Использование оральных контрацептивов при наличии гипергомоцистеинемии	19,5 (5,7-67,3)

Таблица 1. Основные факторы риска тромбоза церебральных вен [7,21].

заметны уже через несколько часов *post partum* или могут возникать лишь на четвертую неделю после родоразрешения. Часто эту патологию путают с эпилепсией, острым нарушением мозгового кровообращения, опухолью мозга, абсцессом, энцефалитом, менингитом и т.д. Повышенный риск церебрального тромбоза в послеродовом периоде обусловлен состоянием персистирующей гиперкоагуляции, индуцированной беременностью. При церебральных симптомах во время беременности, родов и в послеродовом периоде, в первую очередь, всегда следует думать о мозговом тромбозе.

Церебральный тромбоз может развиваться у пациентов с миелопролиферативными заболеваниями и быть первым их клиническим проявлением. В когорте пациентов с миелопролиферативными заболеваниями тромбоз церебральных вен развивается примерно у 1-4% больных [4,28]. В связи с этим может быть обосновано тестирование пациентов с тромбозом церебральных вен на наличие соматической мутации янускиназы (JAK2 С617F), которая является специфическим маркером миелопролиферативных заболеваний [26].

Клиническая картина и дифференциальная диагностика

Наиболее часто при тромбозе церебральных вен в патологический процесс вовлекаются верхний сагитальный синус (62%) и поперечный синус (40%), в двух третях случаев затронутыми оказываются более двух венозных синусов. В случае поражения кортикальных вен развивается локальный отек и паренхиматозный инфаркт.

При тромбозе мозговых сосудов наблюдается весь спектр церебральной симптоматики: от головной боли (до 90% пациентов) до менингизма, судорог, помрачения сознания, спастических парезов, вялых параличей, очаговых симптомов, вплоть до глубокой комы. Однако наиболее характерным начальным симптомом тромбоза церебральных сосудов является эпилептический припадок, хотя и головные боли, и кома, и параличи могут проявляться в виде первых симптомов. Отек диска зрительного нерва является следствием внутричерепной гипертензии и клинически может проявляться потерей зрения и диплопией. При возникновении крупных инфарктов головного мозга или кровоизлияний на фоне тромбоза венозных синусов развивается кома (15% пациентов). Внутричерепные кровоизлияния, по разным данным, при тромбозе церебральных вен развиваются от 15 до 40% случаев. Развитие симптомов при тромбозе церебральных вен может носить постепенный характер и занимать от 2 дней до 1 месяца в 50-80% случаев, особенно при наличии изолированной внутричерепной гипертензии. В некоторых случаях симптомы неотличимы от симптомов ишемического инсульта, за исключением того, что для тромбоза вен головного мозга характерно более медленное развитие клинической картины, которая порой носит флюктуирующий характер.

Основные клинические проявления тромбоза сосудов мозга:

- внезапная головная боль (75%);
- помрачнение сознания (30%);
- спастические парезы;
- вялые параличи;
- очаговая симптоматика (гемиплегии);
- мозговая кома;
- кратковременная потеря сознания;
- эпилептические припадки;
- застойный диск зрительного нерва (50%);
- лихорадка (45%).

Методы диагностики

Ранняя диагностика является основным фактором, определяющим успех терапии и выживаемость больных с тромбозом церебральных вен. Однако диагноз часто устанавливается поздно в связи с широким разнообразием клинических проявлений и различной скоростью возникновения симптомов.

Данные спинномозговой пункции и эхоэнцефалографии неспецифичны, при КТ диагноз удается установить примерно лишь в 20% случаев [19]. Единственным надежным методом диагностики тромбозов церебральных вен является МРТ. Косвенными признаками тромбоза церебральных вен являются аномалии паренхимы головного мозга, венозные инфаркты, гидроцефалия, явления компрессии четвертого желудочка. Прямым признаком тромбоза церебральных вен служит выявление прерывающегося венозного кровотока или венозной окклюзии и, в некоторых случаях, визуализация тромба.

При своевременном начале антикоагулянтной терапии лечение в большинстве случаев весьма эффективно: в 80% случаев удается достичь полного выздоровления, а остаточная мозговая симптоматика сохраняется у 15-20% пациентов. В то же время при отсутствии антикоагулянтной терапии летальность составляет 25%, а у половины выживших пациентов сохраняется мозговая симптоматика, и лишь в 25% случаев наступает полное выздоровление. По последним данным, летальность, обусловленная тромбозом венозных синусов, снизилась примерно с 50% до 4,3-13% в течение 1 месяца и до 7,7-17,7% в течение 6 месяцев после тромбоза [7].

Лечение

В связи с появлением возможностей ранней диагностики тромбоза церебральных вен и своевременного начала патогенетической терапии прогноз у таких больных в последние годы значительно улучшился. Критически важным для ограничения зоны распространения тромбоза является раннее начало терапии низкомолекулярным гепарином или внутривенное введение нефракционированного гепарина [20,23].

На сегодня риск кровоизлияний у пациентов с тромбозом церебральных вен не является противопоказанием к назначению гепарина. Наличие внутрисерп-

ного кровоизлияния в сочетании с церебральным тромбозом не является противопоказанием к гепаринотерапии, однако при наличии обширных геморрагических инсультов гепарины необходимо назначать с осторожностью. Что касается тромболитической терапии, описаны случаи успешного лечения при отсутствии геморрагических осложнений у пациентов с тромбозами церебральных вен. Однако безопасность тромболитической терапии по сравнению с гепарином при тромбозе церебральных вен до сих пор не была изучена, поэтому тромболитическая терапия не может рекомендоваться как метод выбора при лечении данной патологии. Принимая во внимание то, что как локальный, так и системный тромболитизис ассоциирован с высоким риском внутрисерпных кровоизлияний, тромболитизис может рассматриваться как вариант лечения только в случае ухудшения состояния пациента, несмотря на антикоагулянтную терапию. По данным обзора 15 исследований, включающих в себя результаты исследований 156 пациентов с церебральным тромбозом, у которых проводился тромболитизис, в основном локальный, частота внутрисерпных кровоизлияний составила около 8% с летальностью 56% [9]. Для борьбы с отеком головного мозга используются осмотические диуретики. При тяжелой внутрисерпной гипертензии применяется пункция спинного мозга и декомпрессионные операции, что позволяет снизить давление цереброспинальной жидкости, уменьшить головную боль и отек диска зрительного нерва, а также предотвратить вклинение. Эффективность декомпрессионных операций была показана при анализе регистра, включавшего данные по 69 пациентам с обширными поражениями паренхимы головного мозга. Благоприятный исход был зарегистрирован у 83% из этих пациентов после одного года наблюдения [14].

В дальнейшем после проведения гепаринотерапии назначается варфарин (МНО поддерживается на уровне 2,0-3,0) на срок не менее одного года, однако необходимость более длительного применения непрямых антикоагулянтов еще не определена. Следует отметить, что характерной особенностью тромбоза церебральных сосудов является большая склонность к рецидивам (рецидивы возникают у 2,2-3% пациентов) [8,13,22]. В мире в настоящее время принята следующая тактика. При развитии церебрального тромбоза на фоне временных факторов риска терапию непрямыми антикоагулянтами проводят в течение 3 месяцев, при наличии тромбофилий, ассоциированных с умеренным повышением риска тромбозов (гетерозиготная мутация FV Leiden или мутация гена протромбина G20210A) – 6-12 месяцев. У пациентов с идиопатическим тромбозом церебральных вен, при наличии рецидивов и при высокотромбогенных тромбофилиях (дефицит антитромбина 3, протеина С, протеина S, гомозиготной мутации FV Leiden или протромбина G20210A, циркуляция антифосфолипидных антител) и при наличии персистирующих факторов риска (например, в случае миелопролиферативного заболевания), антикоагулян-

тная терапия должна проводиться пожизненно [26]. Целью этой терапии является не только профилактика рецидивов тромбозов церебральных вен, которые возникают относительно редко, но и предотвращение тромбозов других локализаций, прежде всего наиболее часто возникающих тромбозов глубоких вен и тромбозомболии легочной артерии.

Как правило, если тромбоз церебральных сосудов имел место во время предыдущей беременности и родов, то вероятность его при последующей беременности и родах весьма велика. Поэтому в случае наступления беременности рекомендуется обязательная профилактика рецидива тромбозов с применением НМГ на протяжении всего гестационного периода и после родов.

Прежде чем обсуждать возможность применения различных антитромботических препаратов во время беременности, необходимо рассмотреть вопрос об их безопасности для матери и для плода. Сразу следует оговориться, что применение антагонистов витамина К во время беременности допустимо только у женщин с крайне высоким риском тромбозов, а именно при наличии искусственных клапанов сердца. Во всех остальных случаях требуется обязательный перевод на НМГ или НФГ. Это требование обусловлено тем, что антагонисты витамина К проникают через плаценту и потенциально могут вызывать задержку роста плода, кровотечения у плода и тератогенные эффекты [5].

Возможность применения аспирина изучали для профилактики различных осложнений беременности, включая профилактику гестозов у пациенток из группы риска, у женщин с синдромом потери плода и АФС, для улучшения результатов экстракорпорального оплодотворения. Безопасность применения аспирина в I триместре беременности до конца не ясна, однако все препараты ацетилсалициловой кислоты имеют в инструкциях противопоказания к применению в 1-м и 3-м триместрах беременности (РЛС).

Мета-анализ 59 исследований, включающих 37 560 женщин с высоким риском развития преэклампсии, продемонстрировал, что использование антитромбоцитарных препаратов (низкие дозы аспирина или дипиридамола) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения указанными выше препаратами снижает риск развития преэклампсии на 17%, частоты преждевременных родов – до 37 недели беременности – на 8% и смерти новорожденных на 14%.

Потенциальный риск назначения аспирина в III триместре беременности включает увеличение риска геморрагических осложнений у матери и плода, преждевременное закрытие артериального протока и (теоретически) увеличение продолжительности родов, а также тенденцию к перенашиванию беременности. Однако следует отметить, что назначения только одного аспирина для профилактики тромбозомблических осложнений недостаточно, в том числе и у пациенток с АФС [18].

Наиболее эффективна комбинация дипиридамола с аспирином [5].

Дипиридамола (Курантил®) широко применяется в акушерской практике. Дипиридамола подавляет агрегацию и адгезию тромбоцитов, улучшает микроциркуляцию, обладает мягким сосудорасширяющим действием, способствует уменьшению общего периферического сопротивления сосудов, оказывает ангиопротекторное действие.

Как производное пиримидина, является индуктором интерферона. Дипиридамола препятствует высвобождению из тромбоцитов активаторов агрегации – тромбоксана (ТхА2), АДФ, серотонина и др. Дипиридамола увеличивает синтез простаглицлина Pgl2 эндотелием сосудистой стенки, нормализует соотношение Pgl2 и ТхА2, предотвращая агрегацию тромбоцитов; усиливает синтез эндотелиального оксида азота (NO). Дипиридамола снижает адгезивность тромбоцитов, препятствует образованию тромбов в сосудах и стабилизирует кровоток в очаге ишемии. Дипиридамола дозозависимо удлиняет патологически укороченное время жизни тромбоцитов.

Дипиридамола обладает как ангиогенной, так и артериогенной активностью, стимулируя образование новых капилляров и коллатеральных артерий.

Дипиридамола нормализует венозный отток, снижает частоту возникновения тромбозов глубоких вен в послеоперационном периоде, улучшает микроциркуляцию в сетчатке глаза и почечных клубочках.

Среди возможных механизмов внимания заслуживают следующие концепции. Так, существуют данные о прямой стимуляции синтеза простаглицлина. Однако необходимые для этого концентрации значительно превышают нижний микромолекулярный уровень в плазме, который достигается после перорального приема обычной дозы (100-400 мг/день). Кроме того, показано, что дипиридамола ингибирует активность ренина в плазме крови и снижает концентрацию альдостерона, тем самым подавляя активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что может оказывать положительное влияние на пациентов с артериальной гипертензией и гестозами.

Недавно был показан еще один механизм действия дипиридамола. В терапевтических концентрациях он способствует подавлению экспрессии и высвобождения матриксной металлопротеиназы 9 (ММР-9) за счет ингибирования активации и ядерной транслокации TNF-альфа-индуцируемого ядерного фактора (NF)-κB. В настоящее время ММР-9 отводят важную роль в патогенезе инсульта в связи с ее способностью стимулировать деградацию экстрацеллюлярного матрикса, что приводит к нарушению гематоэнцефалического барьера и увеличению площади ишемии. Таким образом, дипиридамола обладает противовоспалительными свойствами, что может обуславливать положительные эффекты этого препарата на микроциркуляцию, независимые от антитромбоцитарной активности. Такая антиоксидантная и противовоспалительная активность дипиридамола может оказывать существенную положительную роль в профилактике

эндотелиальной дисфункции, в частности, у пациенток с гипергомоцистеинемией, для которых характерно состояние персистирующего оксидативного стресса, нарушений микроциркуляции и гиперагрегации тромбоцитов.

НФГ и НМГ не проникают через плаценту и, в связи с этим, не обладают тератогенными эффектами и не связаны с риском геморрагических осложнений у плода. Небольшие количества НМГ, выявляемые в грудном молоке, по всей видимости, не имеют клинического значения в связи с крайне низкой доступностью при пероральном применении. Осложнения, которые могут возникнуть у беременной на фоне применения антиромботической терапии, аналогичны тем, которые регистрируются в общей популяции и включают кровотечения (риск, связанный с применением любых антиромботических препаратов), а также гепарин-индуцированную тромбоцитопению (ГИТ), остеопороз и локальные реакции в местах инъекций для НФГ и НМГ. Риск всех описанных осложнений при применении НМГ значительно ниже, чем при использовании НФГ. Частота тяжелых кровотечений при применении НФГ во время беременности составляет около 2%. Приблизительно у 3% небеременных, получающих НФГ, развивается ГИТ, которая может привести к прогрессированию имеющегося тромбоза и к возникновению новых артериальных и венозных тромбозов [31]. По результатам применения НМГ, у 486 беременных частота легких кровотечений составила 2,7%, а тяжелых кровотечений зарегистрировано не было [29]. По данным систематического обзора, который включал 64 исследования с участием 2777 беременных, частота тяжелых кровотечений при применении НМГ составила 0,43% (95% ДИ 0,22-0,75%) в течение беременности и 0,95% (0,61-1,37%) в послеродовом периоде, частота раневых гематом – 0,61% (0,36-0,98%), а общая частота кровотечений – 1,98% (1,5-2,57%) [15]. Применение НМГ во время беременности связано с меньшим риском развития ГИТ по сравнению с назначением НФГ и даже, возможно, ниже, чем в общей популяции [29]. Более того, несколько исследований свидетельствуют о том, что профилактическое назначение НМГ во время беременности сопровождается такой же потерей костной массы, которая характерна и для физиологической беременности [3].

С учетом профиля безопасности как для матери, так и для плода, лучшей биодоступности, более длительного времени полужизни в плазме крови, более предсказуемого ответа на лечение и большей безопасности в отношении развития остеопороза и ГИТ, а также большего удобства применения предпочтение для лечения и профилактики ВТЭ во время беременности следует отдавать НМГ.

Учитывая данные о взаимосвязи между тромбофилией и неблагоприятными исходами беременности, все больший интерес появляется к применению антиромботической терапии для профилактики не только тромбозов и тромбозов, но и осложнений беременности.

По данным крупных систематических обзоров, назначение низких доз аспирина сопровождается умеренным снижением риска преэклампсии (примерно на 15-20%) и других неблагоприятных исходов беременности, включая фетальную и неонатальную смертность, причем у женщин из группы высокого риска положительный эффект антиромботической терапии более заметен [44]. В последующем было выдвинуто предположение о том, что у женщин с высоким риском тяжелых гестозов может быть эффективно профилактическое применение препаратов гепарина. Эта гипотеза является патогенетически обоснованной, учитывая наличие у НМГ не только противотромботических эффектов, но и противовоспалительной активности и его способность влиять на формирование плаценты. Так, для НМГ был выявлен антиапоптотический эффект в отношении трофобласта [16]. В рандомизированном исследовании с участием 80 пациенток с преэклампсией в анамнезе и полиморфизмом гена АПФ I/D профилактическое назначение НМГ (далтепарин 5000 ед/сут.) сопровождалось снижением риска преэклампсии, СЗРП, улучшением показателей маточно-плацентарного кровотока [27].

Комбинированная терапия гепарином и аспирином в низких дозах неоднократно доказала свою эффективность в различных подгруппах пациенток с высоким риском тромботических и акушерских осложнений, включая женщин с венозными тромбозами в анамнезе, пациенток с АФС и синдромом потери плода [2]. По данным систематического обзора, в который было включено 12 исследований с участием 849 пациенток с АФС и синдромом потери плода в анамнезе, среди всех возможных вмешательств только НФГ в сочетании с низкими дозами аспирина достоверно снижал риск повторных потерь плода [12]. При этом повышение дозы НФГ и аспирина не сопровождалось улучшением эффекта, а монотерапия аспирином и вовсе не показала свою эффективность. Недавние исследования также показали, что НМГ в комбинации с аспирином эквивалентен по своей эффективности комбинации НФГ плюс аспирин.

Заключение

Тромбоз церебральных вен является редким, угрожающим жизни состоянием, которое в настоящее время стало более часто диагностироваться благодаря прогрессу в области методик визуализации. Наиболее распространенными факторами риска тромбоза церебральных вен являются беременность, послеродовой период, использование оральных контрацептивов, что объясняет большую частоту возникновения этой патологии у женщин. Доказана ведущая роль тромбофилических состояний в патогенезе церебральных тромбозов, прежде всего мутаций FV Leiden и протромбина G20210A. Развитие церебрального тромбоза является ярким примером взаимодействия и синергичных эффектов персистирующих факторов, обуславливающих повышенный риск тромботических осложнений, к которым относится генетическая тром-

бофилия, и приобретенных факторов риска (прием оральных контрацептивов, беременность). При церебральных симптомах во время беременности, родов и в послеродовом периоде, в первую очередь, всегда следует думать о мозговом тромбозе. Только своевре-

менное распознавание церебрального тромбоза и раннее начало гепаринотерапии, даже при одновременном наличии внутричерепного кровоизлияния, позволяет снизить летальность и улучшить долгосрочный прогноз у таких больных.

Литература/References:

- Bates S.M., Greer I.A., Pabinger I. et al. American College of Chest Physicians. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008 Jun; 133 (6): 844-886.
- Bazzan M., Tamponi G., Schinco P., Vaccarino A., Foli C., Gallone G., Pileri A. Thrombosis-free survival and life expectancy in 187 consecutive patients with essential thrombocythemia. Ann Hematol. 1999 Dec; 78 (12): 539-43.
- Carlin A.J., Farquharson R.G., Quenby S.M., Topping J., Fraser W.D. Prospective observational study of bone mineral density during pregnancy: low molecular weight heparin versus control. Hum Reprod. 2004 May; 19 (5): 1211-4.
- Chan W.S. Venous thromboembolism in pregnancy. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2010 Dec; 8 (12): 1731-40.
- Coomarasamy A., Honest H., Papaioannou S. et al. Aspirin for prevention of preeclampsia in women with historical risk factors: a systematic review. Obstet Gynecol. 2003 Jun; 101 (6): 1319-32.
- Dentali F., Crowther M., Ageno W. Thrombophilic abnormalities, oral contraceptives, and risk of cerebral vein thrombosis: a meta-analysis. Blood. 2006 Apr 1; 107 (7): 2766-73.
- Dentali F., Gianni M., Crowther M.A., Ageno W. Natural history of cerebral vein thrombosis: a systematic review. Blood. 2006 Aug 15; 108 (4): 1129-34.
- Dentali F., Squizzato A., Gianni M., De Lodovici M.L., Venco A., Paciaroni M., Crowther M., Ageno W. Safety of thrombolysis in cerebral venous thrombosis. A systematic review of the literature. Thromb Haemost. 2010 Nov; 104 (5): 1055-62.
- Deschiens M.A., Conard J., Horellou MH et al. Coagulation studies, factor V Leiden, and anticardiolipin antibodies in 40 cases of cerebral venous thrombosis. Stroke. 1996 Oct; 27 (10): 1724-30.
- DeVeber G. In pursuit of evidence-based treatments for paediatric stroke: the UK and Chest guidelines. Lancet Neurol. 2005 Jul; 4 (7): 432-6.
- Empson M., Lassere M., Craig J., Scott J. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. Cochrane Database Syst Rev. 2005 Apr 18; (2): CD002859.
- Ferro J.M., Canhão P., Stam J., Bousser M.G., Barinagarrementeria F; ISCVT Investigators. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). Stroke. 2004 Mar; 35 (3): 664-70.
- Ferro J.M., Crassard I., Coutinho J.M., Canhão P., Barinagarrementeria F., Cucchiara B., Derex L., Lichy C., Masjuan J., Massaro A., Matamala G., Poli S., Saadatnia M., Stolz E., Viana-Baptista M., Stam J., Bousser M.G. Second International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT 2) Investigators. Decompressive surgery in cerebrovenous thrombosis: a multicenter registry and a systematic review of individual patient data. Stroke. 2011 Oct; 42 (10): 2825-31.
- 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 Jul 15; 106 (2): 401-7.
- Hills F.A., Abrahams V.M., González-Timón B. et al. Heparin prevents programmed cell death in human trophoblast. Mol Hum Reprod. 2006 Apr; 12 (4): 237-43.
- James A.H., Bushnell C.D., Jamison M.G. et al. Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and the puerperium. Obstet Gynecol. 2005 Sep; 106 (3): 509-16.
- Khealani B.A., Mapari U.U., Sikandar R. Obstetric cerebral venous thrombosis. J. Pak Med. Assoc. 2006 Nov; 56 (11): 490-3.
- Kitchens K.S., Alving B.M., Kessler C.M. Consultative haemostasis and thrombosis. Elsevier Science. 2002; P. 617.
- Marongiu F., Tosetto A., Palareti G. Special indications for vitamin K antagonists: a review. Intern Emerg Med. 2012 Feb; 7 (1): 21-5.
- Martinelli I., Battaglioli T., Pedotti P., Cattaneo M., Mannucci P.M. Hyperhomocysteinemia in cerebral vein thrombosis. Blood. 2003 Aug 15; 102 (4): 1363-6.
- Martinelli I., Bucciarelli P., Passamonti S.M., Battaglioli T., Previtali E., Mannucci P.M. Long-term evaluation of the risk of recurrence after cerebral sinus-venous thrombosis. Circulation. 2010 Jun 29; 121 (25): 2740-6.
- Martinelli I., Franchini M., Mannucci P.M. How I treat rare venous thromboses. Blood. 2008 Dec 15; 112 (13): 4818-23.
- Martinelli I., Landi G., Merati G., Cella R., Tosetto A., Mannucci P.M. Factor V gene mutation is a risk factor for cerebral venous thrombosis. Thromb. Haemost. 1996 Mar; 75 (3): 393-4.
- Martinelli I., Sacchi E., Landi G., Taioli E., Duca F., Mannucci P.M. High risk of cerebral-vein thrombosis in carriers of a prothrombin-gene mutation and in users of oral contraceptives. N. Engl. J. Med. 1998 Jun 18; 338 (25): 1793-7.
- Martinelli I. Cerebral vein thrombosis. Thromb Res. 2013 Jan; 131 (1): 51-4.
- Mello G., Parretti E., Fatini C. et al. Low-molecular-weight heparin lowers the recurrence rate of preeclampsia and restores the physiological vascular changes in angiotensin-converting enzyme DD women. Hypertension. 2005 Jan; 45 (1): 86-91.
- Passamonti S.M., Biguzzi E., Cazzola M., Franchi F., Gianniello F., Bucciarelli P., Pietra D., Mannucci P.M., Martinelli I. The JAK2 V617F mutation in patients with cerebral venous thrombosis. J. Thromb Haemost. 2012 Jun; 10 (6): 998-1003.
- Sanson B.J., Lensing A.W., Prins M.H. et al. Safety of low-molecular-weight heparin in pregnancy: a systematic review. Thromb. Haemost. 1999 May; 81 (5): 668-72.
- Stam J. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. N. Engl. J. Med. 2005 Apr 28; 352 (17): 1791-8.
- Warkentin T.E. Heparin-induced thrombocytopenia. Hematol. Oncol. Clin. North. Am. 2007 Aug; 21 (4): 589-607.

CEREBRAL VENOUS THROMBOSIS IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

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

State Federal-Funded Educational Institution of Higher Vocational Training I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

Abstract: cerebral venous thrombosis is a rare, life-threatening condition, which has now become more frequently diagnosed by advances in imaging techniques. The most common risk factors for cerebral venous thrombosis include pregnancy, postpartum period, use of oral contraceptives. Proved a leading role in the pathogenesis of thrombophilic states of cerebral thrombosis, especially FV Leiden mutation and prothrombin G20210A. The article highlights the pathogenesis, differential diagnosis and therapy of cerebral venous thrombosis in obstetric practice, as well as problems of pregnancy management in patients with history of cerebral venous thrombosis.

Key words: cerebral venous thrombosis, thrombophilia, pregnancy, hormonal contraception.