

Некоторые аспекты антикоагулянтной терапии тромбофилических состояний у беременных с тромботическими осложнениями и невынашиванием беременности

Ю.Э. Доброхотова, А.Д. Ли, Э.М. Джобава

*Кафедра акушерства и гинекологии Московского факультета
с курсом ФУВ акушерства и гинекологии РГМУ*

Проблема **тромбоэмболических осложнений** (ТЭО) в акушерстве является крайне актуальной. **Венозный тромбоз (ВТ)** и **тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА)** во время беременности и в послеродовом периоде встречаются в 5,5 раз чаще, чем у небеременных женщин, а после родов — в 3–6 раз чаще, чем до родов. Частота ТЭО в акушерстве варьирует от 0,6 до 5,0 на 1000 беременных. Тромбозы в системе нижней полой вены и ТЭЛА, осложняя течение беременности, родов и послеродового периода, создают угрозу для жизни и здоровья матери и плода, во многих случаях предопределяя рост перинатальной и материнской смертности.

Актуальность проблемы ТЭО в акушерстве обусловлена не только тяжестью течения этих состояний и высокой летальностью, но и трудностями своевременной диагностики ввиду многообразия клинических симптомов. По данным патологоанатомических исследований, в 50–80% случаев ТЭЛА не диагностируется вообще, а во многих случаях ставится лишь предположительный диагноз, и больные умирают в первые часы от начала заболевания, не получая адекватного лечения. Летальность среди нелеченых больных достигает 40%, а при проведении своевременной терапии — 10%. Во многих экономически развитых

странах, где за последние 30 лет удалось снизить материнскую смертность от кровотечений, септических осложнений, тяжелых форм гестоза, именно ТЭЛА стала ведущей причиной летальности в акушерстве.

Несмотря на многолетние исследования, истинная причина и частота ТЭО во время беременности и в послеродовом периоде неизвестны. Ранние исследования установили частоту бессимптомного ВТ во время беременности в пределах 0,18–4,9 случаев на 1000 родов. Более поздние исследования с использованием современных методов диагностики подтвердили, что большинство случаев **тромбоза глубоких вен (ТГВ)** встречается в антенатальном периоде, а их частота составляет 0,55–1,2 на 1000 родов.

Многие **факторы невынашивания беременности**, такие как **антифосфолипидный синдром (АФС)**, сенсibilизация к хорионическому гонадотропину, генетические и молекулярные формы тромбофилии, могут приводить к ТЭО во время беременности. Невынашивание беременности встречается в 20–25% всех беременностей, поэтому особенно актуальны вопросы терапии тромбофилических состояний во время беременности. Однако без понимания процессов гемостаза невозможно проводить адекватную терапию, поэтому остановимся на вопросах физиологии гемостаза.

Рекомендации по ведению больных

Физиология гемостаза

Первый путь **свертывания крови** называется внутренним, второй — внешним. В первом случае нарушается целостность эндотелия сосудов с обнажением субэндотелиального слоя с коллагеновыми волокнами, который не обладает антитромбогенными свойствами. На поврежденном участке происходит адгезия тромбоцитов, которые затем переходят в активное состояние, начинается взаимодействие стенки сосуда с факторами свертывания крови и их активация. Это и есть начало каскада свертывания крови, при котором каждая последовательно развивающаяся химическая реакция ведет к началу другой ступени коагуляции крови.

Вторая фаза свертывания завершается превращением протромбина в тромбин.

Третья фаза представляет собой цепь реакций по превращению фибриногена в фибрин. Фибриноген является белком острофазового ответа организма на различные воспалительные процессы. Его количество определяет вязкость крови, воздействует на скорость агрегации тромбоцитов. Фибриноген сначала превращается в фибрин-мономер, затем происходит процесс его полимеризации — сначала в олигомеры, а затем в полимеры. Заключительная часть процесса тромбообразования — ретракция (уплотнение) тромба.

Главным действующим веществом **фибринолиза** служит плазмин, содержащийся в плазме в виде неактивного плазминогена. Плазмин расщепляет фибрин с образованием димеров D и E. Обнаружение в крови повышенного количества D-димера говорит о происходящем в организме тромбообразовании и сопутствующем ему фибринолизе.

В **противосвертывающей системе** крови основным ингибитором тромбина является **антитромбин III (АТ III)**. АТ III необходим для функционирования гепарина, который вырабатывается в тучных клетках. Протеины С и S — плазменные белки, активирующие плазминоген (ускоряющие фибрино-

лиз) и расщепляющие фактор V свертывания крови. Синтез этих белков происходит в печени и зависит от витамина К. Находящийся на мембранах эндотелиальных клеток тромбомодулин связывает тромбин, в ингибировании которого участвуют и тромбопластины.

Наследственные и приобретенные тромбофилии

Беременность сама по себе является состоянием, при котором в 5–6 раз увеличивается риск ВТ. Предложено несколько патогенетических механизмов, объясняющих этот факт:

- сдавление беременной маткой нижней полой вены и подвздошных вен;
- увеличение объема крови;
- недостаточность венозных клапанов;
- тенденция к стазу крови в результате гормональных изменений;
- физиологическая гиперкоагуляция (изменения реологических и свертывающих свойств крови, ингибирование фибринолиза).

Важнейшая роль в возникновении ТЭО и в генезе невынашивания беременности принадлежит **наследственным и приобретенным тромбофилиям**: АФС, мутация гена метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР) и гипергомоцистеинемия, мутация Лейдена (гена, кодирующего V фактор свертывания), мутация гена протромбина G20210A, дефицит АТ III, дефицит протеинов C, S и др.

С начала 1990-х годов, после открытия наиболее распространенных наследственных тромбофилий, активно ведутся исследования их роли в возникновении не только ТЭО, но и репродуктивных потерь, обусловленных невынашиванием беременности, гестозами, преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты. Генетические формы тромбофилии обуславливают 10–30% случаев привычной потери беременности, что позволяет выделить их в

самостоятельную группу причин невынашивания беременности. Процессы имплантации, инвазии трофобласта и дальнейшее успешное функционирование плаценты зависят от эндотелиально-гемостазиологических взаимодействий со сложной регуляцией, которые нарушаются при генетических дефектах свертывания.

Абсолютное большинство генетических форм тромбофилии клинически проявляется именно во время беременности в виде тромбозов и акушерских осложнений, что связано с **особенностями системы гемостаза при физиологически протекающей беременности**. Наблюдается возрастание коагулянтного потенциала в связи с увеличением почти в 2 раза уровней всех факторов свертывания (кроме XI и XIII) на фоне снижения фибринолитической и антикоагулянтной активности — организм как бы готовится к возможному кровотечению в процессе родов. Увеличение уровня фибриногена начинается с 3-го месяца беременности, также возрастает активность фактора VIII. Отмечается небольшое уменьшение уровня XI фактора и выраженное — XIII (фибриностабилизирующего); при этом снижается уровень АТ III и протеина S. Активность фибринолиза снижается в конце беременности и в процессе родов, а в раннем послеродовом периоде возвращается к норме. Уровень тромбоцитов при неосложненном течении беременности остается практически неизменным. В III триместре на 50% уменьшается скорость кровотока в венах нижних конечностей. Все эти факторы создают дополнительные условия для развития тромбоза на фоне существующей генетической тромбофилии, и в результате риск ТЭО у беременных с генетическими тромбофилиями повышается в десятки раз.

Изучение МТГФР началось в 1970-е годы и привело к выявлению связи наследственного **дефицита МТГФР** с нарушением обмена гомоцистеина. **Гипергомоцистеинемия** может протекать как в тяжелой, так и в легкой форме. Тяжелая форма гипергомо-

цистеинемии (гомоцистеинурия) обычно обусловлена наследственными (аутосомно-рецессивными) абберациями генов, кодирующих ферменты метаболизма гомоцистеина: цистатион-β-синтазу, МТГФР, метионинсинтазу. Пациенты, гомозиготные по мутации гена МТГФР, имеют крайне высокий риск сосудистых заболеваний. У 50% пациентов с дефицитом цистатион-β-синтазы симптомы поражения артерий или вен развиваются в возрасте до 30 лет. Легкая форма гипергомоцистеинемии относится к факторам риска не только сосудистых заболеваний, но и акушерских осложнений (дефекты нервной трубки у плода, привычное невынашивание, патология сосудов плаценты и гестоз).

Часто причиной развития гипергомоцистеинемии становится нарушение усвояемости витаминов, так как прием поливитаминного комплекса для беременных, содержащего обычное количество фолиевой кислоты и витаминов группы В, оказывается недостаточным для поддержания нормального уровня гомоцистеина. У пациенток с нераспознанной вовремя гипергомоцистеинемией стандартная терапия гестоза с применением метионина и эуфиллина может не только оказаться малоэффективной, но даже ухудшить их состояние. Прием этих препаратов приводит к повышению уровня гомоцистеина в крови, что может дополнить каскад патологических реакций, приводящих к развитию генерализованной микроангиопатии и тромбофилических состояний.

Впервые **мутация гена протромбина G20210A** была описана в 1996 г., наследуется аутосомно-доминантно. Эта мутация, помимо ТГВ, может приводить к тромботическим поражениям церебральных сосудов. В ряде случаев имеет место комбинированная форма тромбофилии: сочетание **мутации Лейдена** и мутации гена протромбина G20210A.

Наследственный дефицит АТ III известен с 1965 г., наследуется по аутосомно-доми-

Рекомендации по ведению больных

нантному типу (за исключением дефицита АТ III типа 2, характеризующегося дефектом гепарин-связывающего домена молекулы АТ III). Для пациентов с наследственным дефицитом АТ III характерен повышенный риск развития тромбозов и ТЭЛА. Наиболее часто тромбозы возникают в глубоких венах нижних конечностей и илеофemorальных венах, а также характерны тромбозы брыжеечных, почечных вен и вен сетчатки.

Впервые врожденный **дефицит протеина С** как причины рецидивирующего тромбоза был описан в 1987 г. Он также наследуется преимущественно аутосомно-доминантно, а его клинические проявления близки с дефицитом АТ III. Риск ВТ у пациентов, гетерозиготных по дефициту протеина С, повышается в среднем в 7 раз.

В 1984 г. впервые появились сообщения о связи ВТ с **дефицитом протеина S**. Гетерозиготы-носители дефектного гена протеина S имеют 6–10-кратное повышение риска ВТ. Связанные с беременностью тромбозы у женщин с дефицитом протеинов С или S довольно редки по сравнению с дефицитом АТ III.

Антифосфолипидный синдром в настоящее время признан основной причиной приобретенной тромбофилии иммунного генеза и патогенетической основой различных акушерских осложнений (тяжелого гестоза, задержки развития плода вплоть до внутриутробной гибели, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты и пр.). Являясь приобретенной, тромбофилия, обусловленная АФС, может существовать на протяжении длительного времени, осложняя течение различных патологических состояний, и потому по клиническим проявлениям АФС может приравниваться к генетически обусловленным дефектам гемостаза, предрасполагающим к тромбозам. Циркуляция антифосфолипидных антител и АФС рассматривается как основная причина большинства ТЭО, что необходимо учитывать при ведении беременности, послеродового и послеоперационного периодов.

Группу высочайшего риска по развитию ТЭО составляют беременные с эпизодами ТЭО в предыдущую беременность, беременные с мультигенными формами наследственной тромбофилии или комбинированными формами тромбофилии (приобретенными и генетическими). Наиболее опасным является сочетание АФС и одного или нескольких генетических дефектов гемостаза, предрасполагающих к тромбозам.

Хроническая венозная недостаточность

Клиническая картина **хронической венозной недостаточности (ХВН)** нижних конечностей достаточно типична. У части больных ХВН проявляется только косметическими дефектами в виде телеангиэктазий, расширения подкожных вен, периодически возникающей пастозности в области лодыжек. У других на первый план выходят жалобы на чувство дискомфорта, усталости, более распирающего характера в области голени, особенно во второй половине дня. По мере увеличения продолжительности заболевания (особенно у пациентов, уже перенесших острый ТГВ) наблюдается не только компенсаторное расширение системы подкожных вен, но и постепенно развивающийся патологический процесс в подкожной клетчатке и коже в виде индуративного целлюлита, гиперпигментации и изъязвления. При ХВН весьма часты жалобы на ночные судороги икроножных мышц. Превалируют достаточно характерные местные симптомы, при этом общее состояние остается близким к удовлетворительному.

При осмотре отмечается полоса гиперемии в проекции пораженной, варикозно расширенной вены. Пальпаторно определяется болезненный тяж, его контуры и размеры не изменяются при переводе пациента в горизонтальное положение, а нетромбированные венозные узлы имеют мягкую консистенцию и полностью спадаются в положении лежа.

Выраженный отек и цианоз дистальных отделов конечности указывают на ТГВ. Яркая гиперемия кожи над пораженным сосудом, характерная для первых дней заболевания, к 6–7-му дню проходит, и кожа приобретает синюшный, а впоследствии коричневый оттенок.

Варикозное расширение вен нижних конечностей (ВРВНК) у женщин на фоне беременности далеко не всегда трактуется правильно. Исходом данного состояния может быть относительно благоприятное течение без осложнений на фоне беременности и родов, вплоть до полного его исчезновения в послеродовом периоде. Однако неправильное ведение больной, осложненное течение самой беременности создают угрозу развития ТЭО.

Частота ВРВНК у беременных колеблется от 20 до 50%, а при учете всех форм — до 70%. Согласно классификации Widner выделяют **три формы ВРВНК**:

- стволые вены (большая и малая подкожные вены и их притоки 1–2-го порядка);
- ретикулярные вены: расширение и удлинение мелких поверхностных вен;
- телеангиэктазии.

В патогенезе ВРВНК увеличенная матка в основном играет роль только в последнем триместре беременности, сдавливая подвздошные и нижнюю полую вены, что вызывает снижение кровотока по бедренным венам на 50%. Согласно гормональной теории патогенеза ВРВНК, с нарастанием срока беременности прогрессивно увеличивается продукция прогестерона, достигая 5 мкг/сут (рост в 250 раз). Это приводит к снижению тонуса венозной стенки и повышает ее растяжимость до 150% от нормы (эти показатели возвращаются к норме лишь через 23 мес после родов). Риск развития ВРВНК увеличивается также при семейной предрасположенности, с числом беременностей и возрастом женщины.

ВРВНК представляет собой благодатную почву для развития тромботических осложнений ввиду наличия измененной стенки сосуда, замедления кровотока в сочетании с обусловленными беременностью отклонениями в системе гемостаза.

Наиболее опасны восходящие формы варикотромбоза, когда тромбообразование распространяется в проксимальном направлении, угрожая распространением тромбоза на глубокие вены и развитием ТЭЛА. Сложность определения распространенности тромботического процесса обусловлена тем, что истинная граница протяженности тромбоза находится на 15–20 см выше границы кожных проявлений.

Из **инструментальных методов исследования** наиболее распространены реовазография и ультразвуковая доплерография, однако наиболее точную диагностику позволяет провести ультразвуковое дуплексное ангиосканирование с цветовым кодированием кровотока. Этот метод предоставляет возможность прямой визуализации сосудов, позволяет оценить состояние стенок и просвета вен, наличие в них тромботических масс, характер тромба (окклюзивный, неокклюзивный) и даже ориентировочно выяснить длительность процесса, т.е. определить степень организации тромба.

Профилактика ТЭО

Профилактика ТЭО, и в том числе ТЭЛА, основана на определении степени риска возникновения данного заболевания. Степень риска (высокая, средняя или низкая) предопределяет выбор методов профилактики ТЭО, который может варьировать от эластической компрессии вен нижних конечностей до целого комплекса мероприятий у больных с ТЭЛА в анамнезе или какими-либо видами тромбофилий. Немаловажное значение в плане профилактики ТЭО у беременных имеет и выбор метода родоразрешения ввиду увеличения риска

Рекомендации по ведению больных

ТЭО, обусловленного хирургической агрессией.

Для предотвращения послеоперационного ВТ предлагаются различные физические (механические) и фармакологические средства. **Фармакологические средства**, используемые с целью профилактики ТГВ, представлены:

- низкомолекулярными декстранами (реополиглюкин, реомакродекс);
- дезагрегантами (ацетилсалициловая кислота);
- обычным нефракционированным гепарином (НФГ);
- низкомолекулярными гепаринами (НМГ — Фраксипарин и др.);
- непрямыми антикоагулянтами (варфарин и др.).

Определенное значение имеет метод анестезиологического пособия. Имея в виду послеоперационные ТЭО, предпочтительнее использование региональной (спинальной, эпидуральной) анестезии. В любом случае способ профилактики должен соответствовать степени риска осложнений.

У всех больных с умеренным риском ТЭО необходимо профилактическое применение **прямых антикоагулянтов**. Традиционным является подкожное введение низких доз **НФГ** (5000 ЕД 2–3 раза в день). Между тем НФГ обладает рядом существенных недостатков: низкая биодоступность (не превышает 29% при подкожном введении), малопредсказуемый антикоагулянтный эффект, риск гепарин-индуцированной тромбоцитопении. Гепарины, произведенные на разных заводах, очень сильно различаются по своим фармакокинетическим параметрам, поэтому эффект от применения того или иного гепарина часто бывает непредсказуемым. Кроме того, для достижения оптимального действия **НФГ** необходима внутривенная инфузия препарата с подбором доз под контролем активированного частичного тромбопластинового

времени (АЧТВ), что значительно усложняет лечение и увеличивает его стоимость.

НФГ обладает рядом нежелательных эффектов, которые предопределены его структурой. **НФГ** представляет собой смесь макромолекулярных цепей сульфатированных анионов мукополисахаридов с вариативной молекулярной массой — от 4000 до 40000 Да. Основные эффекты **НФГ** — антитромбиновый и анти-Ха. **НФГ** является катализатором образования комплексов АТ III с тромбином, а также с рядом других факторов свертывания (Ха, XIIa, XIa, IXa). Для ингибирования тромбина необходимо наличие как минимум 18 сахарных остатков в молекуле гепарина, что имеет место при его молекулярной массе не менее 5400 Да. Соотношение у **НФГ** активности анти-IIa/анти-Ха составляет 1 : 1.

НМГ (Фраксипарин) получают путем деполимеризации **НФГ**, их молекулярная масса колеблется в пределах 4000–8000 Да. Деполимеризация может быть осуществлена химическим, ферментативным или физическим (излучение) методом. **НМГ** (Фраксипарин), помимо основных эффектов, способствуют активации фибринолиза путем высвобождения из эндотелия тканевого активатора плазминогена. Кроме того, **НМГ** меньше подвержены действию антигепаринового фактора-4 тромбоцитов и, соответственно, реже вызывают гепарин-индуцированную тромбоцитопению.

Независимо от патогенетического механизма тромбозов их общим звеном служит активация тромбинового пути, и поэтому преимуществом **НМГ** является их способность препятствовать образованию тромбина различными механизмами. Если же учесть меньшую, чем у **НФГ**, зависимость противотромботического эффекта **НМГ** от уровня АТ III, то можно думать о более успешном применении **НМГ** (Фраксипарина) у больных с дефицитом АТ III.

Если профилактика ТЭО проводилась путем подкожного введения **НФГ**, биологическая активность его продлевается, что

необходимо учитывать, снижая дозировку гепарина перед плановым родоразрешением. Беременным, которые получали НФГ профилактически длительно (подкожно 2 раза в сутки), накануне родов, при переводе в родильный блок или перед проведением эпидуральной анестезии необходимо провести скрининговые исследования коагуляции, включая тромбиновое время, чтобы исключить опасность антитромбиновой «геморрагической» активности НФГ и определить, не приближается ли она к терапевтическому уровню. Маловероятно, что при приемлемом АЧТВ или нормальном тромбиновом времени анти-Ха-активность будет чрезмерной.

К сожалению, не существует простых скрининговых тестов, которые позволили бы быстро определить активность НМГ. Известно, что выраженная биоактивность НМГ длится 22–24 ч после подкожной инъекции (1 раз в сутки). При этом довольно высокие концентрации НМГ (Фраксипарина) и, следовательно, анти-Ха-активность не вызывают изменений стандартных коагуляционных тестов (АЧТВ, тромбиновое время).

Для беременных с низким риском ТЭО, получающих гепаринопрофилактику только в родах, а также для обеспечения оперативного родоразрешения, эти сложности значения не имеют.

В настоящее время в клинической практике отдается предпочтение **низкомолекулярным гепаринам**. Многочисленные исследования показали, что НМГ вызывают хороший профилактический эффект, применять их удобнее, чем НФГ, а число геморрагических осложнений значительно ниже. При умеренном риске ТЭО широко используют малые дозы НМГ: 0,3 мл Фраксипарина 1 раз в сутки. Введение НМГ начинают до операции и продолжают в течение 7–10 дней до полной мобилизации пациента.

Применение НМГ при оперативном родоразрешении в некоторых случаях сопро-

вождается повышенной кровоточивостью тканей. Это может быть связано с тем, что не учитывается:

- потенцирующий эффект других препаратов, назначаемых накануне и во время операции (седативные средства, низкомолекулярные декстраны);
- возможное влияние НМГ (особенно Фраксипарина) на активность тромбоцитов, которая на фоне длительной профилактики снижается;
- уровень анти-Ха-активности и ее влияние на кровоточивость.

Эти причины повышенной кровоточивости во время хирургического вмешательства необходимо учитывать при длительной профилактике НМГ. Желательно выполнять исследования анти-Ха-активности накануне оперативного родоразрешения, а также избегать применения препаратов, потенцирующих эффект НМГ. Но, к сожалению, не во всех лабораториях есть возможность выполнять такие исследования, а получение их результатов нередко откладывается на несколько дней. В связи с этим имеет смысл отменять НМГ за сутки до планируемого кесарева сечения, снижая дозу последней инъекции НМГ непосредственно перед операцией. НМГ (Фраксипарин), применяемые подкожно для профилактики ТГВ в фиксированных дозах (эквивалентных 0,1–0,2 МЕ/мл анти-Ха-активности), крайне редко становятся причиной геморрагических осложнений в послеоперационном периоде.

Недопустимой ошибкой служит начало введения антикоагулянтов для профилактики тромбоза через 2–3 дня после операции, так как ТГВ начинает развиваться значительно раньше, можно сказать, прямо на операционном столе. Отказаться от применения НМГ стоит лишь при спинальной или эпидуральной анестезии, когда даже незначительное кровотечение бывает опасным. Обычно профилактическое введение НМГ отменяют через 7–10 сут

Рекомендации по ведению больных

после полной активизации больной без перехода на не прямые антикоагулянты, но в ряде случаев (например, у женщин, перенесших ТГВ, или с ТЭЛА в анамнезе) профилактические дозы НМГ целесообразно продолжать до родоразрешения и в первые недели после него.

Беременным **нежелательно назначать антикоагулянты непрямого действия**, так как они могут вызвать развитие у плода в I триместре гипопластической хондродисплазии, а во II триместре — поражение центральной нервной системы (атрофию зрительного нерва, макрофтальмию, катаракту, микроцефалию). Кроме того, антикоагулянты группы кумарина, проникая через плаценту, могут вызвать геморрагии в самой плаценте или геморрагический синдром у плода, что приведет к аборт или внутриутробной гибели плода.

Тактика при развившихся ТЭО

Параллельно с лечением развившегося ТГВ следует решить вопрос о **возможности дальнейшего пролонгирования беременности**.

При ТГВ в I триместре, если было принято ангиографическое исследование, беременность должна быть прервана, учитывая перенесенное облучение плода, а также необходимость длительной гепаринотерапии, которая может вызвать ряд осложнений (кровотечения, тромбоцитопению, алопецию, аллергические реакции, остеопороз или даже спонтанные переломы костей). Искусственный аборт производят после имплантации кава-фильтра (в случаях эмболоопасного тромбоза) на фоне терапии гепарином, дозу которого к моменту прерывания беременности снижают до минимальной. После аборта назначают не прямые антикоагулянты (фенилин) по обычной схеме, а гепарин постепенно отменяют. Беременность может быть пролонгирована у больных с ТГВ в I триместре, если диагноз был подтвержден с помощью

ультразвукового исследования, а ангиография не проводилась.

Во II триместре вопрос о прерывании беременности решить значительно сложнее, так как интраамниальное введение гипертонического раствора или простагландинов не исключает вероятности длительного изгнания плода (и, следовательно, тех же осложнений, что и при родах), а извлечение плода путем кесарева сечения сопровождается выраженной склонностью к тромбообразованию, как и любая полостная операция. Поэтому к вопросу о прерывании беременности во II триместре следует подходить осторожно. Не следует сохранять беременность, протекающую с угрозой прерывания, а также при прогрессирующей гипоксии плода. В остальных случаях беременность может быть пролонгирована.

В III триместре беременности особое внимание должно быть уделено функциональному состоянию плода в связи с высокой вероятностью развития хронической гипоксии и гипотрофии, обусловленных сосудистой патологией у матери. При появлении признаков гипоксии плода должно быть назначено лечение, направленное на улучшение маточно-плацентарного кровообращения. Кроме дезагрегантов и спазмолитиков, которые беременные получают в составе антитромботической терапии, для повышения кровотока в межворсинчатом пространстве и стимуляции метаболизма у плода следует назначать глутаминовую кислоту, метионин, кокарбоксилазу, фолиевую кислоту, витамины группы В. Беременность у пациенток с ТГВ, развившимся в III триместре, прерывать не следует, за исключением случаев сопутствующей акушерской патологии, требующих экстренного родоразрешения (отслойка плаценты, тяжелые формы гестоза и т.д.).

ТГВ, развившийся в **послеоперационном периоде**, несмотря на проведение профилактики, угрожает жизни пациентов массивной ТЭЛА. Эта опасность реальна при тромбах флотирующего характера в подко-

ленно-бедренном и в еще большей степени в илеокавальном сегментах (эмболоопасный тромбоз). С другой стороны, протяженное поражение венозных магистралей в значительном проценте случаев чревато формированием тяжелой посттромбофлебической болезни.

Поэтому при возникновении клинических признаков ТГВ следует применить эффективные диагностические методы: ультразвуковое ангиосканирование и/или флебографию.

Подтверждение диагноза ТГВ диктует необходимость принятия эффективных мер для прекращения прогрессирования тромбоза и его нарастания в проксимальном направлении, а также для профилактики ТЭЛА.

Первая задача решается путем назначения **лечебных доз антикоагулянтов**. Их использование начинают с болюсного внутривенного введения НФГ (5000 ЕД с последующим подбором дозы по данным АЧТВ). Важно, чтобы терапевтический уровень достигался в пределах первых 24 ч. АЧТВ должно быть увеличено по крайней мере в 1,5–2,5 раза по сравнению с нормой. Оптимально подкожное введение НМГ в подобранной по массе тела пациента дозе. Лечение непрямыми антикоагулянтами целесообразно начинать через 5–7 дней гепаринотерапии. В обычных условиях лечение гепарином должно быть прекращено, когда МНО больного находится в пределах терапевтических границ (2–3) по крайней мере 2 дня. У больных с первым эпизодом ТГВ и в отсутствие сохраняющихся факторов риска лечение оральными антикоагулянтами должно продолжаться не менее 3 мес (под контролем МНО каждые 10–14 дней). Больных с повторным эпизодом ТГВ надо лечить гепарином в том же режиме, что и больных с первым эпизодом ТГВ, а продолжительность лечения оральными антикоагулянтами у них должна составлять не менее 6 мес. При тромбозе, развившемся во время беременности, когда лечение оральными анти-

коагулянтами противопоказано, следует использовать подобранные дозы гепарина.

Женщины, у которых во время беременности развилась ТЭЛА, должны получать терапевтические дозы гепарина, при этом применение НМГ предпочтительней. Гепаринотерапия должна продолжаться на протяжении всей беременности — и дома, и в стационаре, при этом возможность использования антикоагулянтов в амбулаторных условиях дают именно НМГ.

Проведение тромболитической терапии ТГВ не оправдано ввиду высокого риска геморрагических осложнений в раннем послеродовом периоде. Подобный риск может быть допустим лишь в случае угрожающего жизни состояния, такого как массивная ТЭЛА.

В условиях специализированного ангиохирургического отделения может быть проведена **тромбэктомия** — в случаях сегментарного тромбоза бедренных, подвздошных и нижней полой вены. Радикальное вмешательство на магистральных венах может устранить опасность массивной ТЭЛА и улучшить отдаленный прогноз ТГВ. Вместе с тем тяжесть состояния больных, обусловленная характером и объемом оперативного вмешательства и сопутствующими заболеваниями, позволяет прибегать к данной манипуляции в весьма ограниченном числе случаев.

Поэтому возникновение флотирующих тромбов в бедренных, подвздошных или нижней полой венах заставляет помимо антикоагулянтной терапии прибегать к парциальной окклюзии нижней полой вены. Методом выбора служит **имплантация кава-фильтра**, а при невозможности ее проведения — пликация нижней полой вены.

Необходимо остановиться и на **экономических аспектах профилактики ТЭО**. У ряда практических врачей сохраняется мнение о нецелесообразности этих мероприятий ввиду дороговизны препаратов, относящихся к группе НМГ. На самом деле стоимость профилактического курса с использованием

Рекомендации по ведению больных

НМГ составляет в среднем 1500 руб., а затраты на лечение развившегося тромбоза составят около 30000 руб. (и это исключая случаи ТЭЛА, когда даже при оказании высококвалифицированной помощи благоприятный результат сомнителен). Поэтому целенаправленная профилактика ТЭО позволяет сохранить не только жизнь многих тысяч пациентов, но и значительные бюджетные средства здравоохранения.

Нами было проведено исследование показателей гемостаза у 120 беременных с генетическими и молекулярными формами тромбофилии и невынашиванием беременности в анамнезе. В гемостазиограммах пациенток с гипергомоцистеинемией и генетическими формами тромбофилии чаще всего (в 86% случаев) выявлялось повышение активности факторов протромбинового комплекса и гиперкоагуляция. Средний индекс тромбодинамического потенциала у них составил $17,4 \pm 2,6$ усл. ед., протромбиновый индекс — $111,4 \pm 0,6\%$. При этом средние концентрация фибриногена и АЧТВ находились в пределах нормы. Гиперагрегация и активация внутрисосудистого свертывания выявлялись в 26 и 42% случаев и прямо коррелировали с наличием у пациенток других факторов тромбофилии и невынашивания (АФС, антитела к хорионическому гонадотропину, гиперандрогения и др.). Агрегационная активность тромбоцитов в среднем составила $38,2 \pm 2,8\%$. Коррекция тромбофилических состояний проводилась с учетом выраженности изменений в гемостазиограммах. В основном применялся Фраксипарин в различных дозировках, курсами от 5 дней до непрерывного лечения на протяжении всей беременности (по показаниям). На фоне терапии была отмечена стойкая нормализация показателей гемостаза, при этом отмечалось достоверное снижение частоты гестозов в 2 раза, фетоплацентарной недостаточности — в 5 раз, а частота своевременных родов увеличилась на 15%.

Рекомендуемая литература

- Балуда В.П., Деянов И.И., Балуда М.В. и др. Профилактика тромбозов. Саратов, 1992.
- Балуда В.П., Михайлов В.Д., Эристави З.А. и др. Профилактика тромбоэмболических осложнений в хирургии и акушерстве. Томск, 1976.
- Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. М., 1980.
- Баркаган З.С. Клинико-патогенетические варианты, номенклатура и основы диагностики гематогенных тромбофилий // Проблемы гематологии. 1996. № 3. С. 5–15.
- Воробьев А.И., Бувеч Е.И. Проблемы физиологии и патологии системы гемостаза. Барнаул, 2000.
- Гузов И.И. Новая генетика (геномика) в профилактике осложнений беременности // www.cir.msk.ru
- Кулаков В.И., Черная В.В., Балуда В.П. Острый тромбофлебит нижних конечностей в акушерстве. М., 1982.
- Макаров О.В., Кириенко А.И., Краснова Т.А. и др. Ведение беременности и родов при венозных тромбоэмболических осложнениях. М., 1998.
- Макацария А.Д. Низкомолекулярный гепарин и тромбофилические состояния в акушерстве. М., 2002.
- Озолина Л.А. Прогнозирование и профилактика тромбозов и тромбоэмболий в акушерстве и гинекологии: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1999.
- Савельев В.С., Яблоков Е.Г., Кириенко А.И. Тромбоэмболия легочных артерий. М., 1979.
- Савельева Г.М., Ефимов В.С., Кашежева А.З. Осложненное течение беременности и гипергомоцистеинемия // Акушерство и гинекология. 2000. № 3. С. 3–5.
- Серов В.Н., Макацария А.Д. Тромботические и геморрагические осложнения в акушерстве. М., 1987.
- Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М., 2002.
- Яблоков Е.Г., Прокубовский В.И., Мурадян Р.А. и др. Эндоваскулярная профилактика тромбоэмболии легочной артерии в акушерстве и гинекологии // Акушерство и гинекология. 1990. № 9. С. 76.
- Brenner B. Inherited thrombophilia and pregnancy loss // J. Thromb. Haemost. 1999. V. 82. № 2. P. 634–641.