

# Профілактика і лікування венозних тромбоемболічних ускладнень в акушерсько-гінекологічній практиці: Мнения ведущих экспертов

**Профілактика і лікування венозних тромбоемболічних ускладнень (ВТЕО), к которым относят тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоемболию легочной артерии (ТЭЛА), представляют собой сложнейшую междисциплинарную проблему, которая особенно актуальна в акушерско-гинекологической практике, поскольку от эффективности ее решения в каждом конкретном случае зависит сразу две жизни – и матери, и ребенка. К сожалению, такое грозное ВТЕО, как ТЭЛА, по-прежнему остается одной из основных причин материнской смертности во всем мире, и сегодня очевидно, что снизить ее реально только путем тщательной стратификации риска и своевременного назначения адекватной тромбопрофилактики всем тем пациенткам акушерско-гинекологического профиля, которым она показана. Для того чтобы обсудить различные аспекты многогранной проблемы профилактики и лечения ВТЕО у беременных и пациенток с гинекологической патологией, ведущие отечественные эксперты в области акушерства, гинекологии, хирургии и реаниматологии встретились на научно-практической конференции с международным участием «Анестезиологическое обеспечение и неотложные состояния в акушерстве и гинекологии», состоявшейся в конгресс-отеле «Пуца» 5-6 ноября 2015 года. Предлагаем читателям ознакомиться с кратким обзором докладов, которые были посвящены данной проблеме.**



Главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Украины по специальности «анестезиология», президент Ассоциации анестезиологов Украины, доктор медицинских наук, профессор Феликс Семенович Глумчер раскрыл в своем выступлении ключевые особенности диагностики гиперкоагуляционных состояний и ТЭЛА у беременных.

– Беременность – физиологическое состояние, по сути, тесно связанное с тромбофилией, которая сопровождается активацией большинства факторов свертывающей системы крови, что приводит к гиперкоагуляции. Одновременно с активацией свертывающего звена активируется и фибринолиз. Существуют данные о том, что при некоторых осложнениях беременности увеличивается концентрация циркулирующих эндотелиальных апоптотических частиц – новых биологических маркеров эндотелиального повреждения и дисфункции эндотелия.

Кроме того, увеличивается концентрация и других маркеров гиперкоагуляции: D-димера и/или фрагментов протромбина 1+2. Эти изменения являются основными причинами значительного увеличения риска ВТЕО во время беременности. К наиболее опасным факторам риска также относится наследственная тромбофилия, при которой вероятность развития ВТЕО или преждевременного прерывания беременности резко увеличивается (M. D'Uva et al., 2010).

Во время родов увеличивается потребление тромбоцитов и факторов коагуляции крови, включая фибриноген. После родов и удаления плаценты усиливается фибринолиз, что сопровождается увеличением уровня D-димера. Гемостатические изменения, возникающие во время беременности, нормализуются в течение 4-6 недель после родов. Однако уровень концентрации тромбоцитов и свободного S-протеина в крови может отклоняться от нормальных значений намного дольше.

Существует несколько методов определения нарушений гемостаза. Первый заключается в обнаружении причины: определение концентрации фактора коагуляции, циркулирующего активного фактора, микрочастиц, факторов фибринолиза. Однако в реальной клинической практике эти параметры зачастую сложно определить. Кроме того, информация об отдельных выявленных причинах гиперкоагуляции не дает общего представления о полной картине состояния свертывающей системы крови. Так, например, при выраженной коагулопатии существует вероятность определения высокого уровня D-димера.

Вторая методика определения нарушений гемостаза основывается на использовании молекулярных маркеров продолжающегося тромбоза (D-димер, фибринопептиды, растворимые мономеры фибрина, комплексы тромбина-антитромбина или фрагменты протромбина). Данная стратегия часто применяется в современной клинической практике и имеет огромные преимущества. Однако главный недостаток этой методики состоит в том, что положительный результат исследования на данные маркеры может быть получен не только при тромбозе, но и при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдроме) (E.N. Lipets et al., 2015).

Диагностика ТЭЛА до сих пор остается сложной клинической проблемой. Летальность при нераспознанной ТЭЛА достигает 30%, при распознанной – 2-8%, а частота случаев госпитальной смертности – 12-15% (J.L. Carson et al., 1992). Несвоевременная диагностика ТЭЛА у беременных приводит к таким же тяжелым последствиям, что и в популяции небеременных. Однако ошибочная постановка диагноза ТЭЛА у беременной женщины также чревата большим риском в связи с излишним воздействием антикоагулянтов на организм матери и плода. В связи с этим при постановке диагноза ТЭЛА следует стремиться к максимальной диагностической достоверности.

Необходимо помнить, что беременность сама по себе не изменяет клинические особенности ТЭЛА, но, поскольку беременные женщины очень часто жалуются на одышку, этот симптом должен интерпретироваться с большой осторожностью. Образцы артериальной крови для анализа газового состава должны браться у пациентки, когда она находится в вертикальном положении, так как парциальное давление кислорода может быть ниже в положении лежа на спине в третьем триместре беременности. При подозрении на ТЭЛА у беременной необходимо проведение обязательных стандартных исследований (мониторинг артериального давления, электрокардиография, оценка уровня D-димера, исследование газового состава артериальной крови, рентгенография грудной клетки).

Особое внимание следует уделить лабораторному определению одного из основных маркеров гиперкоагуляции – D-димеру. D-димер – это белковый фрагмент, определение концентрации которого является важным тестом при подозрении на ТГВ или ТЭЛА. Высокая концентрация D-димера в плазме крови может определяться при наличии острого тромбоза вследствие одномоментной активации процессов коагуляции и фибринолиза. Исследования показали, что использование клинической прогностической модели в комбинации с анализом уровня D-димера с высокой степенью надежности может исключить диагноз ТЭЛА без необходимости проведения дальнейших исследований. Повышенный уровень D-димера также наблюдается при ДВС-синдроме (вторичный фибринолиз), инфаркте миокарда, артериальном тромбозе, почечной или печеночной недостаточности, острых и хронических воспалительных заболеваниях, тяжелых гестозах второй половины беременности. При этом уровень D-димера, не превышающий пороговое значение – редкое явление у пациенток с тромбозом, которое может быть обусловлено как малым размером тромба, так и снижением фибринолитической активности.

Согласно результатам исследования A. Perrier и соавт. (2005), определение концентрации D-димера методом иммуноферментного анализа (ELISA) в комбинации с клиническими данными позволяет исключить ТЭЛА без проведения дальнейших исследований приблизительно у 30% пациентов с подозрением на развитие этого осложнения. Тем не менее, целесообразность определения D-димера при беременности остается спорной. Нормальный уровень D-димера ( $\leq 500$  мкг/л) имеет такую же значимость для исключения ТЭЛА у беременных, как и у других пациентов с подозрением на ТЭЛА, однако, из-за физиологического увеличения его концентрации при беременности встречается значительно реже (W.S. Chan et al., 2007).

В случае, если результат теста на D-димер является положительным, последующая диагностика требует проведения компрессионной двухмерной эхографии вен нижних конечностей с целью выявления проксимального ТГВ. Если же ультразвуковая эхография дает отрицательный результат, дальнейшая диагностика должна заключаться в проведении одного или нескольких дополнительных исследований. Верифицирующие исследования (ангиопульмонография, спиральная компьютерная томография, вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия), как правило, проводятся сосудистыми хирургами и кардиохирургами для уточнения локализации, характера и объема поражения. Кроме того, при положительных результатах стандартных исследований все беременные с подозрением на ТЭЛА должны быть немедленно госпитализированы в специализированные родовспомогательные учреждения. Дальнейшее обследование должно включать эхокардиографию с последующим проведением верифицирующих исследований (О.Н. Харкевич и соавт., 2007).

Дифференциальную ТЭЛА следует проводить с кардиогенным шоком, инфарктом, эмболией околоплодными водами, пневмотораксом, тампонадой сердца, а также с расслоением аорты, тяжелой сердечной аритмией, гиповолемией и сепсисом (J.K. Alexander, 1997).

Общий алгоритм диагностики ТЭЛА должен включать следующие этапы:

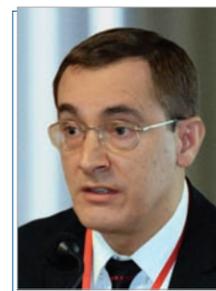
1. Клиническая оценка риска по шкале Уэллса (табл. 1).

Таблица 1. Балльная шкала клинической оценки вероятности ТЭЛА (шкала Уэллса, 2011)

Показатель	Баллы
ТГВ/ТЭЛА в анамнезе	1,5
ЧСС >100 ударов в минуту	1,5
Недавно перенесенная операция или иммобилизация	1,5
Клинические признаки ТГВ	3
Альтернативный диагноз менее реалистичен, чем эмболия сосудов легких	3
Кровохарканье	1
Онкологическая патология	1
<b>Клиническая вероятность ТЭЛА</b>	
Низкая	0-1
Средняя	1-6
Высокая	$\geq 7$

2. Оценка клинической вероятности ТЭЛА и уровня D-димера: комбинация оценки по шкале Уэллса и количественного теста на D-димер может исключить ТЭЛА у 11,2-51,2% пациентов. Диагностическая стратегия ведения пациентов с ТЭЛА в условиях оказания первичной помощи с применением простого клинического правила «принятия решений» и определение концентрации D-димера на месте снижает потребность в применении более дорогих и менее доступных методов диагностики почти на 50% и ассоциируется с низким риском возникновения ВТЕО в последующем (H.R. Buller et al., 2009). Определение D-димера не является достоверным клиническим тестом у пациентов с высокой клинической вероятностью ТЭЛА вследствие его низкой отрицательной прогностической ценности в этой группе больных.

3. Применение специальных методов диагностики ТЭЛА у беременных. В оптимальном варианте специальные методы исследования должны применяться в строгой последовательности. Сначала проводится эхокардиография и бесконтрастная рентгенография органов грудной клетки, затем (если диагноз ВТЕО не исключен) – вентиляционно-перфузионное сканирование легких. По результатам радиоизотопного исследования определяют необходимость проведения ангиопульмонографии, которая возможна только в условиях специализированного лечебного учреждения. Ее проводят в случаях, когда после вентиляционно-перфузионного сканирования диагноз эмболии остается сомнительным или обнаружено обширное поражение, при котором может потребоваться проведение тромболитической терапии или эмболэктомия из легочной артерии (В.С. Савельев и соавт., 2001).



Заведующий отделением хирургии инфекционного эндокардита Национального института сердечно-сосудистой хирургии им. Н.Н. Амосова НАМН Украины, кандидат медицинских наук Алексей Антонович Крикунов ознакомил участников конференции с основными подходами к лечению ТЭЛА у беременных.

– ТЭЛА – это внезапное закрытие ствола легочной артерии или одной из ее ветвей кровяным сгустком. Как правило, ТЭЛА приводит к таким последствиям, как локальные изменения в ткани легкого и плевре, функциональные нарушения дыхания и нарушения гемодинамики. Частота ТЭЛА у беременных составляет 10,6 случаев на 100000 женщин-лет (K. Leung, J.P. Todd et al., 2011). Если родоразрешение было осуществлено путем кесарева сечения, при котором произошло интраоперационное повреждение эндотелия сосудов органов малого таза, риск ТЭЛА постепенно возрастает в течение 6 недель после родов и сохраняется на протяжении последующих 12 недель. Как правило, около 80% тромбоемболічних подій відбуваються в течение перших 3 тижнів після родов, що пов'язано з недостаточним вниманием врачей к факторам риска и, соответственно, к проведению профилактики венозных тромбозов в послеродовом периоде.

Основными факторами риска развития ТЭЛА у беременных являются тромбофилия и токсикоз, сопровождающийся дегидратацией, снижением физической активности и увеличением

массы тела. Также всегда необходимо учитывать наличие в анамнезе сведений о случаях ВТЭО, риск рецидива которых во время беременности возрастает на 6-9% (S.M. Bates et al., 2012). Родоразрешение путем кесарева сечения в случае сопутствующей патологии (кровотечение, преэклампсия, инфекция) способствует значительному увеличению риска ВТЭО.

ВТЭО являются серьезной проблемой в акушерстве и гинекологии, так как напрямую угрожает жизни пациенток. Это определяет необходимость срочного проведения диагностики с использованием максимально информативных методов. Наиболее применяемыми инструментальными методами диагностики в мире являются вентилационно-перфузионная скintiграфия и компьютерная томография (ПА), однако у беременных пациенток предпочтение отдается первому методу (ПВ). Проведение рутинного ультразвукового исследования вен нижних конечностей, малого таза и брюшной полости также относится к основным высокоинформативным методам диагностики ВТЭО.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC) по диагностике и лечению острой легочной эмболии (2014), при подозрении на ТЭЛА у беременных следует использовать только те диагностические методы, которые характеризуются высокой достоверностью результатов. ESC рекомендует проводить определение уровня D-димера в крови только при необходимости исключить воздействие на организм беременной женщины облучения, свойственного рентгеновским методам диагностики. Получение отрицательного результата при проведении теста на D-димер у беременных имеет такую же клиническую значимость, как и в общей популяции пациентов (ПвС).

Высокую диагностическую значимость имеет ультразвуковое исследование сосудов нижних конечностей, поскольку диагностированный ТГВ подтверждает наличие морфологического субстрата для развития ТЭЛА (ПвС). Вентилационно-перфузионная скintiграфия рекомендуется для диагностики ТЭЛА у беременных с нормальной рентгенограммой органов грудной клетки (ПвС). Компьютерная томография рекомендуется в случае обнаружения изменений на рентгенограмме органов грудной клетки или при невозможности проведения вентилационно-перфузионной скintiграфии (ПвС). Также ESC рекомендует проведение антикоагулянтной терапии низкомолекулярным гепарином (НМГ) во время беременности у пациенток без шока или гипотензии (IВ).

Беременные с верифицированным диагнозом ТЭЛА должны быть немедленно госпитализированы для проведения экстренной антикоагулянтной терапии. Показано использование компрессионного белья. Следующим шагом является определение показаний к проведению тромболитика, постановки кава-фильтра или хирургического удаления тромба.

В рамках антикоагулянтной терапии рекомендуется рассматривать назначение прямых антикоагулянтов (в частности, НМГ) либо антагонистов витамина К. Основными преимуществами назначения НМГ являются их неспособность проникать через фетоплацентарный барьер и выделяться с грудным молоком. В тоже время антагонисты витамина К проникают через фетоплацентарный барьер и способствуют нарушению свертывающей системы плода с возможностью геморрагий, а также могут стать причиной преждевременного прерывания беременности или энцефалопатии у плода. Таким образом, при проведении антикоагулянтной терапии предпочтение отдается препаратам НМГ, при этом длительность лечения составляет 3-6 мес во время беременности и не менее 6 недель после родов. По классификации Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA) США препараты НМГ по безопасности для плода относятся к категории В, что позволяет применять их на любых сроках беременности. При этом антикоагулянтная терапия с применением препаратов НМГ характеризуется крайне низким риском развития кровотечений (0,43% – во время родов, 0,94% – после родов). Одним из наиболее надежных и высокоэффективных препаратов НМГ, обладающим наибольшей доказательной базой по применению у беременных, является эноксапарин. Для проведения лечения рекомендуется назначение эноксапарина в дозе 1 мг/кг 2 раза в сутки или 1,5 мг/кг ежедневно.



О современных подходах к профилактике и лечению ВТЭО у беременных высокого риска и беременных с экстрагенитальной патологией подробно рассказала **руководитель отделения акушерских проблем экстрагенитальной патологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Юлия Владимировна Давыдова.**

– По данным проведенного в Великобритании конфиденциального аудита, ТГВ является ведущей причиной материнской смертности в акушерской практике (27% случаев). Согласно этим же данным, 62% пациенток с антенатальным ТГВ/ТЭЛА умирают в первом триместре беременности. Около 70% смертей от ТГВ/ТЭЛА происходят после вагинальных родов. При беременности, начиная с первого триместра, риск развития ТГВ увеличивается в 10 раз.

Как известно, существует множество факторов, влияющих на повышение риска тромбозов у беременных. У женщин в период гестации повышается содержание факторов

свертывания крови (фибриноген, VII, VIII, IX, X), снижается уровень свободного протеина S, и, что особенно важно, происходит нарушение фибринолиза (так как плацента выделяет ингибиторы фибринолиза), а также развивается венозный стаз и компрессия нижней полой вены беременной маткой. Среди факторов, повышающих риск ВТЭО, нельзя недооценивать досрочное родоразрешение на сроке до 34 недель методом кесарева сечения, при котором происходит нарушение целостности сосудов органов малого таза. Кроме того не следует забывать и о приобретенном дефиците антитромбина, который развивается на фоне нефротического синдрома и преэклампсии. В настоящее время ученые и клиницисты большое внимание уделяют одному из основных факторов риска тромбозов – тромбофилии, в частности необходимости ее своевременной диагностики. Не теряют своей значимости и такие факторы риска ВТЭО, как возраст старше 35 лет, наличие тромбоземболии в семейном анамнезе, более 3 родов, варикозная болезнь (в том числе флебиты), а также любые состояния, требующие установки постоянного венозного катетера. Для оценки риска развития ВТЭО во время беременности в клинике экстрагенитальной патологии применяется шкала Schoenbeck (табл. 2).

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

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

Оценку факторов риска ВТЭО следует проводить еще до беременности или на ранних сроках. Если же беременная поступает в стационар или у нее обнаруживается сопутствующая экстрагенитальная патология, оценка факторов риска должна быть проведена заново (уровень доказательств С). Женщины, имевшие эпизоды ТГВ, должны быть обследованы на наличие врожденной или приобретенной тромбофилии еще на этапе планирования беременности (уровень доказательств В).

Тактика тромбопрофилактики напрямую зависит от суммы баллов, полученной по шкале оценки риска ВТЭО. Если итоговая балльная оценка составляет <1 балла, то проведение тромбопрофилактики не требуется. В случае, если сумма баллов составляет 1-1,5, рекомендовано проведение тромбопрофилактики с назначением препаратов НМГ на протяжении 6 недель после родов. Если сумма баллов ≥3, тромбопрофилактику следует начинать на первом триместре беременности и завершать не ранее чем через 6 недель после родов. При этом вопрос продолжительности тромбопрофилактики требует индивидуального рассмотрения в каждом конкретном клиническом случае.

Любое руководство, вне зависимости от того, в какой стране оно было разработано, должно учитывать необходимость индивидуального подхода к оценке риска ВТЭО до беременности, при подтверждении факта наступления беременности и при появлении/выявлении новых факторов риска.

С целью снижения потребности в выполнении хирургических вмешательств нами в клинике экстрагенитальной патологии были выделены группы пациенток с высоким риском ВТЭО. Первое место среди факторов, определяющих высокий риск ВТЭО, занимает наличие у пациентки механических клапанов сердца, второе место – тромбоземболические осложнения в анамнезе. Исходя из данных, приведенных в приказе Министерства здравоохранения Украины № 726 «О совершенствовании организации оказания медицинской помощи матерям и новорожденным в перинатальных центрах» от 31.10.2011 г., мы выявили еще одну группу высокого риска, в которую входят пациентки с онкологической патологией, впервые выявленной во время беременности. Особую группу высокого риска также составляют пациентки с антифосфолипидным синдромом, врожденной тромбофилией и с указанием на ТГВ в анамнезе. Антифосфолипидные тела являются маркерами, определяющими возможные нарушения в иммунной системе. Уже доказано, что через 7-10 лет после первого определения повышенного уровня антифосфолипидных тел у 25% женщин развивается системная красная волчанка.

Согласно современным клиническим рекомендациям и протоколам, действующим в развитых странах мира, препаратом выбора для профилактики и лечения тромбоземболических осложнений является эноксапарин (Clinical practice guideline of venous thromboprophylaxis in pregnancy, 2013; Guideline for anticoagulation and prophylaxis using low molecular

weight heparin in adult patients, 2015). По результатам оценки безопасности антикоагулянтов для беременных FDA США эноксапарину присвоена категория В. Это означает, что эноксапарин имеет высокий профиль безопасности, может применяться на любом сроке беременности и не оказывает отрицательного воздействия на организм матери и плода.

Благодаря надежной фармакокинетики, доказанной эффективности и высокому профилю безопасности, а также удобству применения эноксапарин является препаратом выбора как для профилактики, так и лечения ТГВ/ТЭЛА у беременных. Многие международные исследования подтверждают его высокую эффективность и безопасность при применении у пациенток с ВТЭО во время беременности и после родов. НМГ, в частности, эноксапарин, значительно реже вызывает гепарин-индуцированную тромбоцитопению, чем нефракционированный гепарин (НФГ). Особого внимания заслуживают возможности применения эноксапарина у во время беременности у пациенток с тяжелой сердечно-сосудистой патологией, в частности у женщин с механическими протезами клапанов, поскольку у них своевременная и эффективная антикоагулянтная терапия является залогом предупреждения сердечно-сосудистых осложнений и неблагоприятных перинатальных исходов. Поскольку пероральные антикоагулянты проникают через плаценту и их использование в первом триместре беременности приводит к развитию эмбриопатии, при подтверждении наступления беременности таких пациенток необходимо в первые 6-12 недель гестации переводить с пероральной антикоагулянтной терапии (варфарин или новые оральные антикоагулянты) на терапию НМГ. Такая тактика позволяет обеспечить надежную профилактику тромбообразования без повышения риска врожденных пороков развития у плода. Введение НМГ прекращают за 4-6 часов до родов и возобновляют через 4-6 часов после родов. При выборе НМГ следует учитывать, что наиболее изученным и рекомендованным к применению в акушерской практике препаратом этой группы является эноксапарин, который включен во все существующие международные протоколы и руководства по применению антикоагулянтов с целью профилактики ВТЭО во время беременности. Средняя профилактическая доза эноксапарина у женщин с массой тела 50-90 кг составляет 40 мг/сут, 90-130 кг – 60 мг/сут, 131-170 кг – 80 мг/сут, >170 кг – 0,6 мг/кг (доза обычно разделяется на две инъекции).

Существует ряд международных исследований по применению оригинального эноксапарина в акушерстве. Во время беременности у женщин повышен почечный клиренс креатинина, и, как следствие, максимальная анти-Ха активность ниже, что и обуславливает назначение профилактической дозы препарата равной 40 мг (H.L. Casele et al., 1999). Наиболее оптимальные дозы НМГ для проведения профилактики и лечения у беременных, представленные в последних рекомендациях Королевского колледжа акушеров и гинекологов (RCOG, 2015), отображены в таблице 3.

**Таблица 3. Рекомендуемые дозы НМГ у беременных (RCOG, 2015)**

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

\* Примечание: доза разделяется на 2 инъекции.

Еще одним показанием для назначения НМГ в акушерской практике является профилактика прерывания беременности у пациенток с антифосфолипидным синдромом. Как было доказано в исследовании U.M. Fouda и соавт. (2011), эноксапарин, в отличие от препаратов НФГ, проявил более высокую эффективность в профилактике спонтанного прерывания беременности у 60 беременных с антифосфолипидным синдромом. В исследовании В. Vreppel и соавт. (2000) сравнивали эффективность эноксапарина в различных дозах (40 мг и 80 мг) у беременных с повышенным риском выкидыша. В результате при использовании препарата в дозе 40 мг плод выносили 69% женщин, а в дозе 80 мг – 83%.

В украинских междисциплинарных рекомендациях по профилактике и лечению ВТЭО у беременных (2011) упоминается единственный препарат эноксапарина натрия – Клексан®, который разрешен к применению на втором триместре беременности. С 2008 г. и по настоящее время в отделении акушерских проблем экстрагенитальной патологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» при ведении беременных с высоким риском ВТЭО мы отдаем предпочтение назначению оригинального препарата

Продолжение на стр. 10.

# Профілактика і лікування венозних тромбоемболічних ускладнень в акушерсько-гінекологічній практиці: думки провідних експертів

Продовження. Початок на стр. 8.

енноксапарина, який має обширну доказальну базу і рекомендован к застосуванню у вагітних національними рекомендаціями, FDA і Європейським агентством лікарських засобів (EMA), а також досліджений у вагітних. К тому ж аналогі енноксапарина, які реалізуються в Україні, не проходили порівняльні дослідження з оригінальним енноксапарином (згідно з вимогами МЗ України к реєстрації препаратів біологічного походження), а також немає даних про ефективність і безпеку їх застосування у вагітних.

Таким чином, ризик ВТЭО у вагітних з екстрагенітальною патологією індивідуальний у кожної жінки і залежить від багатьох факторів. Правильно підібрана тромбопрофілактика і антикоагулянтна терапія асоційована з мінімальним ризиком для організму матері і плоду. В відповідності з даними доказальної медицини препаратом вибору в групі вагітних з високим ризиком ВТЭО по праву можна вважати оригінальний енноксапарин – Клексан®.



**Заместитель директора по научной работе, заведующая отделением эндокринной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Татьяна Феофановна Татарчук** в своем выступлении сделала особый акцент на профилактике ВТЭО в клинике оперативной гинекологии.

– Всем нам хорошо известно, насколько актуальна проблема ВТЭО в акушерстве и насколько важны профилактические мероприятия. В то же время в клинике оперативной гинекологии вопрос профилактики ВТЭО поднимается не очень часто, при том, что существует насущная необходимость оптимизации подхода к ведению пациенток гинекологического профиля с риском развития данной патологии. Поскольку ВТЭО является классической междисциплинарной проблемой, к решению которой должны прилагать усилия врачи разных специальностей, сегодня чрезвычайно важно совместное формирование стратегий профилактики ВТЭО, определение «маршрута» пациенток с подозрением на ВТЭО и принципов их ведения, основанное на данных доказательной медицины. С этой целью в 2011 г. под руководством ведущего научного сотрудника отдела хирургии магистральных сосудов Национального института хирургии и трансплантологии им. А.А. Шалимова НАМН Украины, доктора медицинских наук Ларисы Михайловны Чернухи были созданы междисциплинарные клинические рекомендации «Венозный тромбоемболізм: діагностика, лікування, профілактика».

ТГВ нижних конечностей и порождаяемая им ТЭЛА, объединяемые термином ВТЭО, занимают ведущее место в структуре послеоперационных осложнений. При этом распространенность ВТЭО имеет тенденцию к росту. Более 25% случаев ТГВ и ТЭЛА связаны именно с хирургическими вмешательствами. Частота ТГВ после различных гинекологических операций варьирует в пределах 11–37%, после операций по поводу онкологической патологии – составляет 18,6%. Наличие известных факторов риска является причиной ТГВ в 34,1% случаев; в 47,2% случаев причину установить не удается (А.Я. Сенчук и соавт., 2003; А.Л. Тихомиров и соавт., 2006; Ч.Г. Олейник, 2006; Y. Sue Darryl, 2010; S.Z. Goldhaber et al., 2011).

Примечательно, что в структуре онкогинекологической патологии самые высокие показатели частоты тромбозов отмечаются при раке яичников, хотя радикальное лечение данной патологии не требует объемных хирургических вмешательств. На основе этого было предположено, что еще одним фактором риска, который пока не внесен в перечень ключевых факторов риска развития ВТЭО, является эндогенная гиперэстрогения. Фактически все заболевания (миома, эндометриоз и др.), являющиеся причиной оперативного вмешательства в гинекологии, как правило, протекают на фоне относительной гиперэстрогении.

Данные о распространенности ВТЭО неутешительны и демонстрируют тенденцию к росту. Так, например, в США в 2006 г. было зарегистрировано около миллиона случаев ВТЭО, предполагается, что к 2050 г. этот показатель составит 2 млн. Вероятное количество случаев ТЭЛА в Украине составляет 120–139 тыс. в год (что практически равно частоте инсультов). Отличия в эпидемиологических данных объясняются отсутствием точной статистики распространенности ТЭЛА из-за ряда объективных причин. Так, около 50% случаев ТЭЛА остаются недиагностированными, поскольку клиническая симптоматика часто схожа с заболеваниями легких и сердечно-сосудистой системы. Кроме того современные инструментальные методы обследования больных с ТЭЛА, имеющие высокую диагностическую ценность, пока доступны лишь в небольшом количестве медицинских учреждений Украины. В большинстве случаев во время аутопсии только доскональное исследование

легочных артерий дает возможность обнаружить тромбы или остаточные признаки перенесенной ТЭЛА (A.G. Turpie et al., 2002; S.Z. Goldhaber et al., 2002; K. Allman et al., 2009).

Факторы риска развития ВТЭО представлены классической триадой Р. Вирхова, сформулированной еще в 1846 г.:

1. Повреждение сосуда (травмы, оперативные вмешательства). У хирургических больных риск венозного тромбоза зависит от обширности и продолжительности оперативного вмешательства.

2. Изменение состава крови (терапия эстрогенами, ожирение, острые и хронические инфекции, анемия, острая кровопотеря и гемотрансфузия, злокачественные опухоли, оперативные вмешательства, прием седативных или антибактериальных препаратов).

3. Замедление кровотока (лейомиома матки, опухоли малого таза, варикозное расширение вен малого таза или половых губ, длительные статические нагрузки, недавний авиаперелет).

Согласно классификации Каприни, разработанной на базе Американского колледжа торакальных врачей (ACCP) в 2012 г., риск развития ВТЭО делится на три уровня: низкий (0–2 балла), умеренный (3–4 балла) и высокий (5 и более баллов). Оценка риска ВТЭО по шкале Каприни была валидирована при проведении крупного ретроспективного исследования с выборкой пациентов в клиниках общей, сосудистой и урологической хирургии. При том, что оценка по шкале

Каприни пока не валидирована у пациенток гинекологического профиля, она является применимой и рекомендованной к использованию в клинической практике.

Пациентки, находящиеся на лечении в клинике оперативной гинекологии, как правило, попадают в категорию среднего риска (3–4 балла). Однако зачастую врачи не учитывают важные факторы, обуславливающие высокий риск ВТЭО. К ним, наряду с длительными хирургическими вмешательствами в гинекологии также относится и возраст пациенток старше 61 года. Нельзя также оставлять без внимания наличие в анамнезе больных сведения об осложненном течении беременности, в частности о перенесенных ВТЭО (табл. 4). Тщательный сбор анамнеза является важным диагностическим инструментом, который может помочь не только рассчитать вероятный риск, но и определить тактику последующей тромбопрофилактики.

В соответствии с приказом Министерства здравоохранения Украины № 329 от 2007 г. «Об утверждении клинических протоколов оказания медицинской помощи по профилактике тромботических осложнений в хирургии, ортопедии и травматологии, акушерстве и гинекологии», степени риска при гинекологических операциях разделяются на три группы: низкий (ТГВ <5%, ТЭЛА – 0,1%), средний (ТГВ – 5–20%, ТЭЛА – 0,8%) и высокий (ТГВ – 20–40%, ТЭЛА – <2%). К группе операций низкого риска относят аборт, кюретаж, малые операции на наружных половых органах и молочной железе, диагностическую и хирургическую лапароскопию длительностью до 60 мин; к группе среднего риска – вагинальную гистерэктомию, операции на молочных железах по поводу рака, эмболизацию маточных артерий, хирургическую лапароскопию длительностью более 60 мин; к группе высокого риска – абдоминальную гистерэктомию, операции по поводу рака тела матки, шейки матки и яичников.

Почему же в реальной клинической практике профилактики ВТЭО после гинекологических операций проводят не так часто, как это необходимо, и не всегда верно? Первой причиной является надежда врачей на низкий риск ВТЭО у пациентки, второй – страх перед возникновением кровотечения после начала тромбопрофилактики, третьей – несоответствующие сроки назначения тромбопрофилактики. В некоторых случаях стремление к сокращению количества койко-дней приводит и к сокращению длительности тромбопрофилактики. Неэффективность проводимой профилактики ВТЭО, как правило, обусловлена неверным выбором дозы НФГ или НМГ, сроков начала и продолжительности тромбопрофилактики, а также недиагностированный флелотромбоз, имевшийся у пациентки еще перед операцией.

Таким образом, для правильного проведения тромбопрофилактики обязательно определение степени риска ВТЭО. Следующим этапом является выбор оптимальной схемы тромбопрофилактики и наиболее эффективного антитромботического средства. Так, при умеренном риске ВТЭО (3–4 балла по шкале Каприни) рекомендовано назначение енноксапарина в дозе 0,2 мл (2000 анти-Ха МЕ) подкожно 1 р/сут на протяжении 10 дней с первым введением за 2 ч до операции. При высоком риске ВТЭО (≥5 баллов по шкале Каприни) рекомендовано назначение енноксапарина в дозе 0,4 (4000 анти-Ха МЕ) подкожно 1 р/сут на протяжении 10 дней с первым введением за 12 ч до начала операции.

Препарат Клексан® является золотым стандартом в парентеральной антикоагуляции и имеет солидную доказательную базу (Gazzaniga et al., 1993; Nuromohamed et al. 1995; Mac Leod et al., 2001; Bergquist et al., 1997, 2002). Кроме того предоперационное введение енноксапарина (Клексан®) пациенткам, которым проводится обширная гинекологическая операция, является безопасным и не ассоциируется с увеличением кровопотери (M.A. Martino et al., 2012).

Еще одним важным преимуществом оригинального енноксапарина является его форма выпуска – шприц-доза с защитной системой иглы, позволяющая снизить риск заражения от укола иглой. Известно, что медицинская игла – наиболее распространенная причина передачи инфекции от больного медицинскому персоналу. В 1999 г. в руководстве ВОЗ были впервые опубликованы рекомендации по использованию «умных» шприцев, которые невозможно использовать повторно. В руководстве, датированном 2000 г., ВОЗ рекомендовала мировому медицинскому сообществу полностью перейти на использование «умных» шприцев к 2020 г. Благодаря расширению использования «умных» шприцев за период 2000–2010 гг. частота инфекций, обусловленных опасными инъекциями, значительно сократилась: ВИЧ-инфекции – на 87%, вирусного гепатита С – на 83%, вирусного гепатита В – на 91% (ВОЗ, 2015).

Форма выпуска препарата Клексан® в виде шприц-дозы с защитной системой иглы позволяет осуществлять контроль введения полной дозы препарата (защитный механизм срабатывает только после введения всего содержимого шприца), а также обеспечивает удобство применения препарата вне лечебных учреждений. Пациенты получают возможность самостоятельного вводить лекарство, что позволяет продолжать тромбопрофилактику и после выписки из стационара.

SAUA.ENO.15.12.0554+

Подготовил **Антон Вовчек**

**Таблица 4. Модель индивидуальной оценки риска развития ВТЭО Каприни (Caprini risk assessment model)**

Факторы риска	Баллы
<b>Возраст 41–60 лет</b>	<b>1</b>
<b>Отек нижних конечностей</b>	
<b>Варикозное расширение вен</b>	
<b>Индекс массы тела более 25 кг/м<sup>2</sup></b>	
<b>Малое хирургическое вмешательство</b>	
<b>Сепсис (давностью до 1 мес.)</b>	<b>2</b>
<b>Серьезное заболевание легких (в том числе пневмония давностью 1 мес.)</b>	
<b>Прием оральных контрацептивов, гормонозаместительная терапия</b>	
<b>Беременность и послеродовой период (до 1 мес.)</b>	
<b>В анамнезе: необъяснимые мертворождения, выкидыши (≥3), преждевременные роды с токсоплазмозом или задержка внутриутробного развития</b>	
<b>Острый инфаркт миокарда</b>	
<b>Хроническая сердечная недостаточность (давностью до 1 мес.)</b>	
<b>Постельный режим у нехирургического пациента</b>	
<b>Воспалительные заболевания толстой кишки в анамнезе</b>	
<b>Большое хирургическое вмешательство в анамнезе (давностью до 1 мес.)</b>	
<b>Хроническая обструктивная болезнь легких</b>	<b>3</b>
<b>Возраст 61–74 года</b>	
<b>Артроскопическая хирургия</b>	
<b>Злокачественное новообразование</b>	
<b>Лапароскопическое вмешательство (длительностью &gt;45 мин)</b>	
<b>Постельный режим более 72 ч</b>	
<b>Иммобилизация конечности (давностью до 1 мес.)</b>	
<b>Катетеризация центральных вен</b>	
<b>Большая хирургическая операция (длительностью &gt;45 мин – в том числе кесарево сечение, ампутация матки, удаление придатков)</b>	
<b>Возраст старше 75 лет</b>	
<b>Личный анамнез ВТЭО</b>	<b>5</b>
<b>Семейный анамнез ВТЭО</b>	
<b>Мутация типа Лейден</b>	
<b>Мутация протромбина 20210А</b>	
<b>Гипергомоцистеинемия</b>	
<b>Гепарининдуцированная тромбоцитопения</b>	
<b>Повышенный уровень антител к кардиодипину</b>	
<b>Волчаночный антикоагулянт</b>	
<b>Инсульт (давностью до 1 мес.)</b>	
<b>Множественная травма (давностью до 1 мес.)</b>	
<b>Эндопротезирование крупных суставов</b>	
<b>Перелом костей бедра и голени (давностью до 1 мес.)</b>	
<b>Травма спинного мозга/паралич (давностью до 1 мес.)</b>	