

ПРОФИЛАКТИКА ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО), проявляющиеся как тромбоз легочной артерии (ТЭЛА) или тромбоз глубоких вен (ТГВ), являются серьезным и потенциально смертельным заболеванием. Лечение и профилактика ВТЭО в акушерской практике осложняются необходимостью учитывать состояние плода, а также материнские факторы риска при принятии тактических решений. Несмотря на то что абсолютные показатели ВТЭО в этой популяции малы, акушерско-ассоциированные ВТЭО являются существенной причиной материнской заболеваемости и смертности. В гинекологии данная проблема имеет еще большее значение. Представленная статья, основанная на данных доказательной медицины и практическом опыте автора, представляет клинические рекомендации по профилактике и лечению ВТЭО, связанных с акушерской и гинекологической практикой, на основе существующих руководящих принципов и мнений экспертов.

Ключевые слова: беременность, акушерство, венозная тромбоземболия, легочная эмболия, тромбоз глубоких вен, профилактика, антикоагулянты, Цибор.

N.P. SHEN, Tyumen State Medical University, Department of Obstetrics, Gynaecology and Reanimatology with the course of Clinical and Laboratory Diagnosis

PREVENTION OF VEIN THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Venous thromboembolic complications (VTEC) manifested as pulmonary embolism (PE) or deep vein thrombosis (DVT) are a serious and potentially fatal disease. Treatment and prevention of VTEC in obstetric practice is complicated by the need to take into account the condition of the fetus, as well as maternal risk factors in making tactical decisions. Despite the fact that the absolute VTEC indices in this population are small, obstetric-associated VTEC are an important cause of maternal morbidity and mortality. This problem is even more important in gynaecology. Based on the evidence-based medicine data and the author's practical experience, the article presents clinical recommendations on the prevention and treatment of VTEC related to obstetric and gynaecological practices based on existing guidelines and expert opinions.

Keywords: pregnancy, obstetrics, venous thromboembolism, pulmonary embolism, deep vein thrombosis, prophylaxis, anticoagulants, Zibor.

Венозные тромбоземболии (ВТЭ), проявляющиеся в виде легочной эмболии (ЛЭ) или тромбоза глубоких вен (ТГВ), имеют место в 0,5–2,2 случаев на 1000 населения в зависимости от изучаемой популяции [1]. Среди женского населения риски ВТЭ выше, чем у мужчин, что связано с контрацепцией, беременностью, течением послеродового периода и гормонотерапией, в т.ч. локальной. Во время беременности риск ВТЭ увеличивается в 5–10 раз по сравнению с небеременными женщинами сопоставимого возраста [1, 2]. В период беременности факторами риска являются также наследственные и приобретенные нарушения коагуляции (инфекции, воспаление, ожирение, дегидратация и т.д.). Послеродовой период представляет еще более высокий риск [3], и в течение этого периода он увеличивается в 15–35 раз по сравнению с соответствующими по возрасту небеременными женщинами [1, 4, 5]. Ежедневный риск связанных с беременностью ВТЭ максимально проявляется в течение первых 3–6 нед. после родов [2–5]. После этого он быстро снижается, хотя небольшой остаточный риск может сохраняться в течение 12 нед. после родов [2, 6]. Несмотря на то что абсолютные пока-

затели ВТЭ являются низкими, ассоциированные с беременностью ВТЭ являются значимой причиной материнской заболеваемости [1, 7] и смертности [8, 9].

Лечение и профилактика связанных с беременностью ВТЭ являются сложной задачей из-за потенциального риска осложнений как со стороны плода, так и со стороны матери, что также усугубляется недостатком соответствующих исследований высокой степени доказательности. Отсутствие хорошего объема доказательных данных приводит к отсутствию согласованности и в рекомендациях. В 2016 г. вышло обновленное руководство по профилактике ВТЭО при беременности [1], в котором суммированы рекомендации Американского колледжа акушеров и гинекологов, Общества акушеров и гинекологов Канады, Британского королевского колледжа акушеров и гинекологов, а также данные из Австралии и Новой Зеландии. В первую очередь в них делается акцент на отказе от нефракционированного гепарина (НФГ) в пользу низкомолекулярных гепаринов (НМГ), которые являются предпочтительными в сравнении с другими антикоагулянтами при отсутствии противопоказаний. В связи с предстоящими оперативными родами рекомендуется отказаться от

нейроаксиальной блокады в течение 10–12 часов после последней профилактической дозы НМГ или начать вмешательство через 24 часа после последней терапевтической дозы препарата, а также рекомендуется введение очередной дозы НМГ не ранее 2 часов после удаления эпидурального катетера. В случае естественных родов назначать антикоагулянты можно не ранее 4–6 часов после родоразрешения.

При формировании рекомендаций относительно необходимости профилактики группа авторов упомянутых выше рекомендаций [1] использовала порог риска в размере 3% и более для профилактики до родов и аналогичный для послеродовой профилактики [1, 10]. Между тем после анонимного голосования авторов были установлены более высокие возможные пороги рисков для начала профилактики. Важно отметить, что даже в готовом документе имеет место несогласованность между авторами в их пороге риска для рекомендаций по профилактике.

В рекомендациях по лечению острого ВТЭО во время беременности также указано на отсутствие крупных исследований, посвященных безопасности и эффективности терапии. Данные, полученные на небеременных пациентах, не могут быть в полной мере экстраполированы на акушерскую когорту, тем более обычно в исследовании включаются лица обоего пола [11]. У пациентов с острым ТГВ рекомендуется амбулаторное лечение, если пациент чувствует себя достаточно хорошо, чтобы лечиться дома (например, не имеет серьезных симптомов или сопутствующих заболеваний), и имеет хорошие условия жизни, сильную поддержку со стороны семьи или друзей, доступ к телефону и способности быстро вернуться в больницу, если ухудшится состояние [11]. Между тем безопасность лечения ТГВ дома, даже у небеременного населения, остается неясна. Были разработаны правила прогнозирования для выявления небеременных пациентов с острым ТГВ, которые могут быть отобраны для амбулаторного лечения [11, 12], вместе с тем для беременных женщин рекомендуется стационарное лечение хотя бы в течение первых дней после постановки диагноза.

Данные консенсусной группы [1] рекомендуют начинать лечение ВТЭО 1-кратной или 2-кратной суточной дозой в терапевтических целях, но в настоящее время также не достаточно доказательств в пользу режима одной дозы. При состоявшемся осложнении также рекомендуется применять НМГ дважды в день в течение 8–12 нед., после чего требуется рассмотреть возможность перехода к 1-кратному введению в сутки. В случае ЛЭ, осложненной шоком, рекомендуется начинать лечение с НФГ внутривенной инфузией, но нет четких границ для перехода с инфузии на подкожное введение и на смену НФГ на НМГ.

В Российских клинических рекомендациях, вышедших в 2014 г. [13], противоречий меньше и прослеживается отчетливый акцент на верификацию рисков и профилактику. Так, в них указано, что в период планирования беременности всем женщинам необходимо проводить документированную оценку факторов риска, а затем повторно в случае госпитализации женщины по любым причинам или

при ее отсутствии после родоразрешения. В связи с этим данный тип рекомендаций основан лишь на клиническом опыте. В Российских клинических рекомендациях большое внимание также уделяется перенесенным ВТЭО в анамнезе, между тем данная когорта вполне изучена и осторожность специалистов в этом отношении несомненна. В то же время наследственные тромбофилии и другие полиморфизмы генов гемостаза наиболее часто манифестируют клинической симптоматикой тромбозов и эмболий именно во время беременности, не давая о себе знать ранее, но приводя порой к тяжелым последствиям как для матери, так и для новорожденного [14, 15]. В связи с этим в Российском протоколе [13] при наличии тромбофилии и ВТЭО в анамнезе или при наличии ВТЭО у родственников первой линии рекомендуется начать профилактику сразу при подтверждении факта наступления беременности и проводить ее в течение беременности, родов и 6 нед. спустя. В период родов при наличии кровотечения (кровянистых выделений из половых путей) при угрозе преждевременных родов, в случае если пациентка применяла антагонисты витамина К, рекомендуется перейти на НМГ или НФГ. При угрозе преждевременных родов также не рекомендуется отмена НМГ, в крайнем случае возможен переход на НФГ как на препарат с более коротким временем полувыведения. Он же рекомендуется и в случае высокого риска кровотечения в комплексе с компрессионным трикотажем и перемежающейся пневмокомпрессией. Единственным противопоказанием для НМГ и НФГ является плановое кесарево сечение с регионарным методом анестезии, за 24 часа перед которым необходимо отменить лечебную дозу НМГ и за 12 – профилактическую.

Профилактика ВТЭО также используется и при вспомогательных репродуктивных технологиях (ВРТ). Российский протокол [13] рекомендует тем не менее не применять профилактику рутинно. У пациенток высокого риска ВТЭО рекомендуется консультирование гематолога и совместное ведение. Исключением является синдром гиперстимуляции яичников средней и тяжелой степени, в связи с развитием которого рекомендуется проводить профилактику ТЭО в течение 3 месяцев после разрешения синдрома. Также отмечают, что частота и риски ВТЭО при реализации ВРТ не изучены [16]. Последние исследования показали, что риски ТЭО при неудаче ВРТ четко не определены, в то время как при состоявшейся беременности они значительно выше. Так, были проанализированы истории 661 женщины, прошедших 1518 неудачных и 318 успешных циклов стимуляции яичников. События ВТЭ произошли в 1,3% неудачных циклов по сравнению с 9,4% успешных циклов (OR 0,14; 95% ДИ 0,02–1,02) [17]. Таким образом, успешная беременность при ВРТ является фактором повышенного риска ТЭО и требует индивидуального учета угроз, динамического наблюдения и консультирования.

В гинекологии показания к назначению профилактических и лечебных доз антикоагулянтов практически не отличаются от других пациентов [1, 13]. Исключение составляют гинекологические пациентки с онкологической патологией, у которых риски существенно возрастают. Между тем гетерогенность онкологических пациентов,

обычно рассматриваемых в контексте рисков и реализации ВТЭО, часто не позволяет составить впечатление именно о женщинах с онкологическими заболеваниями репродуктивных органов. Несколько лучше ситуация с доброкачественными новообразованиями. В 2015 г. была опубликована статья о профилактике ТЭО у женщин с доброкачественными новообразованиями репродуктивных органов. Авторы исследования провели слепое рандомизированное контролируемое исследование, в которое были включены женщины из групп с умеренным и высоким риском развития ВТЭ после доброкачественной гинекологической хирургии. Участники были рандомизированы в соотношении 1:1 в параллельных группах, в которых пациентки в течение 7 суток либо получали 3500 МЕ подкожного бемипарина, либо не получали. У всех проведена стандартная регидратация и даны рекомендации по активизации после оперативного лечения. Участников наблюдали в течение 7 дней в стационаре и 30 дней после операции для верификации ВТЭ, что было подтверждено доплеровским ультразвуком, магнитно-резонансной томографией или компьютерной томографической легочной ангиографией в соответствии с типом ВТЭ. Преимущество бемипарина с контролем оказалось статистически значимым в отношении как ТГВ, так и ЛЭ.

Сравнительно недавнее появление бемипарина на российском рынке не позволяет сделать заключение о его преимуществах и недостатках в акушерской и гинекологической практике на большом клиническом материале, между тем бемипарин является НМГ новой генерации и требует новых исследований и доказательств своих преимуществ. Препарат имеет среднюю молекулярную массу 3,6 кДа, причем 74,6% фракций имеет массу 2–6 кДа, а доля гепариновых фракций с массой выше 6 кДа намного ниже, чем у других НМГ. Таким образом, бемипарин, обладая наименьшей молекулярной массой из всех используемых сегодня НМГ, способен минимизировать риск кровотечений, что является преимуществом именно в акушерской практике [18]. Биодоступность бемипарина, как и у остальных НМГ, очень высокая и после подкожного введения достигает 96%. В наблюдательном клиническом исследовании [19] были изучены осложнения и исходы беременности у 57 женщин, получавших бемипарин или тинзапарин. Особенностью было наличие в анамнезе пациенток тромбофилий, материнского плацентарного синдрома,

тромбозов глубоких вен. Использование НМГ в профилактических и лечебных дозах во всех случаях оказалось безопасным и улучшало течение беременности.

Результаты профилактики ТЭО бемипарином в акушерстве также сравнивали с эноксапарином [20]. ВТЭО наблюдалась у 1 (0,042%) женщины в группе бемипарина, двух (0,085%) женщин в группе эноксапарина и у 9 (0,384%) женщин в контрольной группе ($p = 0,017$). Регрессионный анализ показал, что у женщин с бемипарином ($OR = 0,106$, 95% ДИ = 0,013–0,838) и эноксапарином ($OR = 0,226$, 95% ДИ = 0,049–1,049) были более низкие риски развития ВТЭ, чем в контроле. Неблагоприятные события в группе эноксапарина включали развитие гематомы и расхождение швов. Ничего из этого не произошло в группе бемипарина.

В гинекологии также появились сообщения об эффективности и безопасности бемипарина. В хирургии доброкачественных образований репродуктивных органов у женщин в общей сложности 387 участников были рандомизированы в группу бемипарина и 387 – в группу без вмешательства. Частота симптоматических ВТЭ (тромбоз глубоких вен и легочная эмболия) была ниже (0/377) у участников, получавших бемипарин, чем у тех, кто не получал фармакологического вмешательства (12/380, 3,2%, 95% доверительный интервал [ДИ] 0,002–0,6). Логистический регрессионный анализ показал значительные ассоциации между ВТЭО и неподвижностью (отношение шансов [OR] 7,1, 95% CI 1,3–36,2), варикозным расширением вен ($OR 16,8$, 95% CI 3,1–76,2) и тромбофилией ($OR 39,3$; 95% CI 1,5–1006,7). Не было никаких серьезных кровотечений или побочных эффектов, связанных с использованием бемипарина [21].

В 2018 г. нами проведено продольное когортное исследование эффективности и безопасности тромбопрофилактики у 63 женщин. В группу бемипарина (препарат Цибор) вошли 40 женщин с оперативным лечением доброкачественных новообразований репродуктивных органов. В группу сравнения вошли 8 пациенток с аналогичными операциями, которым проведена тромбопрофилактика НФГ, у 15 пациенток выполнено профилактическое введение эноксапарина. Распределение по методу профилактики было случайным. Все пациентки были сопоставимы по особенностям преморбидного фона, характеру вмешательств (для оценки особенностей и рисков использована шкала CAPRINI), при этом в исследовании не приняло участия ни одной пациентки с генетической тромбофилией, личным и семейным анамнезом ВТЭ (табл. 1). Дозы гепаринопрофилактики рассчитывались исходя из имеющихся рисков и массы тела.

Всем пациенткам после оперативного вмешательства были рекомендованы нефармакологические методы профилактики ТЭО: ранняя активизация и компрессионный трикотаж; время активных движений конечностями и срок применения компрессионного трикотажа были сопоставимы (табл. 2).

Таблица 1. Характер преморбидного фона и оперативного вмешательства, $n = 63$

Характер преморбидного фона и оперативного вмешательства	Группы сравнения			Уровень значимости (p)
	Бемипарин (n = 40)	Гепарин (n = 8)	Эноксапарин (n = 15)	
Наличие варикозных вен, %	27	50	20	0,53
Индекс массы тела более 25 кг/м ² , %	20	25	20	
Лапароскопическое вмешательство (длительностью более 45 мин), %	28	13	46	
Хронические воспалительные заболевания в стадии ремиссии, %	25	12	14	

Таблица 2. Нефармакологические методы профилактики ТЭО

Нефармакологические методы профилактики ТЭО	Группы сравнения			Уровень значимости (p)
	Бемипарин (n = 40)	Гепарин (n = 8)	Эноксапарин (n = 15)	
Время до начала активных движений в конечностях, часы	6 [5, 8]	6 [5, 9]	7 [5, 8]	0,7
Время ношения компрессионного трикотажа, часы	46 [45, 47]	44 [43, 47]	45 [44, 47]	0,2

Участников наблюдали в течение 7 дней в стационаре и 30 дней после операции. Оценивались внешний вид мест инъекций, состояние послеоперационных швов и вен нижних конечностей методом доплерографии. Сравнение результатов лечения показало, что в группе гепарина у 4 пациенток (50%) отмечались гематомы в месте инъекций, в то же время в группе бемипарина гематома отмечена в одном случае (2,5%), в группе эноксапарина – в двух (13,3%).

Описанные ранее в литературе расхождения швов не выявлены, между тем в группе гепарина в одном случае отмечено промокание повязки кровью (12,5%), что потребовало ее смены. В группе эноксапарина и бемипарина перевязки выполнены по плану. Таким образом, по соотношению неблагоприятных инцидентов бемипарин продемонстрировал лучшие качества, что, на наш взгляд, может способствовать не только безопасности, но и комплаентности к лечению со стороны пациентов. Препарат Цибор подтвердил свою селективность, направленную на минимизацию кровотечений, и может быть рекомендован как препарат выбора для пациенток как акушерского, так и гинекологического профиля.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Bates SM, Middeldorp S, Rodger M, James AH, Greer I. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016; 41: 92–128. Published online 2016 Jan 16. doi: 10.1007/s11239-015-1309-0.
- Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJ. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost*. 2008; 6: 632–637. doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.02921.x.
- Kotaska A. Postpartum venous thromboembolism prophylaxis may cause more harm than benefit: a critical analysis of international guidelines through an evidence-based lens. *BJOG*. 2018 Mar 7. doi: 10.1111/1471-0528.15150.
- Bain E, Wilson A, Toher R, Gates S, Davis LJ, Middleton P. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Feb 11; (2): CD001689. doi: 10.1002/14651858.CD001689.pub3.
- Lindqvist PG, Bremme K, Hellgren M. Working Group on Hemostatic Disorders (Hem-ARG), Swedish Society of Obstetrics and Gynecology. Efficacy of obstetric thromboprophylaxis and long-term risk of recurrence of venous thromboembolism. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011 Jun; 90(6): 648-53. doi: 10.1111/j.1600-0412.2011.01098.x. Epub 2011 Apr 15.
- Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Incidence and risk patterns of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium -- a register-based case-control study. *Am J Obstet Gynecol*. 2008; 198: 233.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2007.08.041.
- Wik HS, Jacobsen AF, Sandvik L, Sandset PM. Prevalence and predictors for post-thrombotic syndrome 3 to 16 years after pregnancy-related venous thrombosis: a population-based, cross-sectional, case-control study. *J Thromb Haemost*. 2012; 10: 840–847. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04690.x.
- Rossignol M, Morau E, Dreyfus M. Maternal death by venous thromboembolic disease. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2017 Dec; 45(12S): S31-S37. doi: 10.1016/j.gofs.2017.10.011. Epub 2017 Nov 21.
- Devis MP, Knuttinen G. Deep venous thrombosis in pregnancy: incidence, pathogenesis and endovascular management. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017 Dec; 7(Suppl 3): S309–S319.
- Rodger M. Pregnancy and venous thromboembolism: 'TIPPS' for risk stratification. *Hematology*. 2014; 2014: 387–392.
- Kearon C, Akl EA, Comerota A, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, Nelson ME, Wells PS, Gould MK, Dentali F, Crowther M, Kahn SR, American College of Chest Physicians. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141(2 Suppl): e419S–e5494S.
- Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, et al. Authors/Task Force Members ESC. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) – Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2014; 35: 3033–3073.
- Сухих Г.Т., Филиппов О.С., Беолкриницкая Т.Е. с соавт. Профилактика венозных тромбозов и осложнений в акушерстве и гинекологии. *Российские клинические рекомендации (протокол)*. М., 2014, 32 с. /Sukhikh GT, Filippov OS, Beolkrinitskaya TE, et al. Prevention of venous thromboembolic complications in obstetrics and gynaecology. Russian clinical guidelines (protocol). Moscow, 2014, 32 p.
- Härtel C, König I, Köster S, Kattner E, Kuhls E, Küster H, Möller J, Müller D, Kribs A, Segerer H, Wieg C, Herting E, Göpel W. Genetic polymorphisms of hemostasis genes and primary outcome of very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2006 Aug; 118(2): 683-9.
- Cao Y, Zhang Z, Xu J, Yuan W, Wang J, Huang X, Shen Y, Du J. The association of idiopathic recurrent pregnancy loss with polymorphisms in hemostasis-related genes. *Gene*. 2013 Nov 10; 530(2): 248-52. doi: 10.1016/j.gene.2013.07.080. Epub 2013 Aug 14.
- Grandone E, Villani M. Assisted reproductive technologies and thrombosis. *Thromb Res* 2015 Feb; 135 Suppl 1: S44-5. doi: 10.1016/S0049-3848(15)50441-6. Epub 2015 Feb 9.
- Villani M, Favuzzi G, Totaro P, Chinni E, Vecchione G, Vergura P, Fischetti L, Margaglione M, Grandone E. Venous thromboembolism in assisted reproductive technologies: comparison between unsuccessful versus successful cycles in an Italian cohort. *J Thromb Thrombolysis*. 2018 Feb; 45(2): 234-239. doi: 10.1007/s11239-017-1584-z.
- Стуров Н.В. Использование бемипарина в акушерстве. *Трудный пациент*, 2013. Электронный ресурс: <http://t-pacient.ru/articles/7868/>. Дата обращения: 01.07.2018. / Sturov NV. Use of bemiparin in obstetrics. *Journal Trudny Patsient*, September, 2013, Electronic resource: <http://t-pacient.ru/articles/7868/>. Accessed date: 01.07.2018.
- Santamaria A, Vila J, Marco A, et al. Clinical management using low-molecular-weight heparin (LMWH) in pregnant women with thrombophilia, thromboembolic disease (DVT) or thrombophilia-related maternoplacental syndrome: experience in one center. *J Thromb Haemost*. 2007; 5 Suppl. 2: P-W-587.
- Alalaf SK, Jawad RK, Muhammad PR, Ali MS, Al Tawil NG. Bemiparin versus enoxaparin as thromboprophylaxis following vaginal and abdominal deliveries: a prospective clinical trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015 Mar 28; 15: 72. doi: 10.1186/s12884-015-0515-2.
- Alalaf SK, Jawad AK, Jawad RK, Ali MS, Al Tawil NG. Bemiparin for thromboprophylaxis after benign gynecologic surgery: a randomized clinical trial. *J Thromb Haemost*. 2015 Dec; 13(12): 2161-7. doi: 10.1111/jth.13164. Epub 2015 Oct 31.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Шень Наталья Петровна – д. м. н., профессор, главный анестезиолог-реаниматолог Тюменской области, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и реаниматологии с курсом клинико-лабораторной диагностики Тюменского государственного медицинского университета