

К ВОПРОСУ О ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЯХ У БЕРЕМЕННЫХ

Изменения системы свертывания крови у беременных касаются увеличения уровней таких показателей, как фибриноген, протромбин, факторы VII, VIII, IX, X. В послеродовой период уровень факторов V, VII и X может быть выше, чем во время беременности.

Частота тромбозов и тромбоэмболий при беременности колеблется от 3 до 12 на 1000 беременных, а после родов она составляет 0,5–30 на 1000 пациенток [1–3]. Венозные тромбоэмболические осложнения являются одними из ведущих причин как материнской заболеваемости, как и смертности в перинатальном периоде во многих развитых странах [4–6].

Факторами риска тромбоэмболических осложнений являются возраст беременной более 35–40 лет, группы крови А(II), В(III) и АВ(IV), системные заболевания соединительной ткани, прием пероральных контрацептивов, подавлении лактации, более четырех родов в анамнезе, повышенная свертывающая способность крови, предшествующие тромбоэмболии или травмы у женщины, гемоцистинурия, нефротический синдром, кесарево сечение (КС), наложение акушерских щипцов, продолжительный период постельного режима с венозным застоем, длительный период неподвижности в после операции, преэклампсия. Одной из важных причин невынашивания беременности и фетоплацентарной недостаточности являются следующие формы генетически обусловленных тромбофилий: дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, мутация фактора V (лейденская мутация), мутация гена протромбина G20210A, мутации гена MTHFR C677T (гипергомоцистеинемия).

Обследование для выявления редких причин тромбофилий необходимо в случаях, если у родственников были тромбоэмболии в возрасте до 40 лет, зарегистрированные эпизоды венозных и/или артериальных тромбозов до 40-летнего возраста, рецидивы тромбозов у пациентки и ближайших родственников, тромбоэмболические осложнения во время беременности и в послеродовой период при назначении гормональной контрацепции, невынашивание беременности, мертворождение, задержка внутриутробного развития плода, отслойка плаценты, раннее начало преэклампсии.

Дефицит антитромбина III

Антитромбин III — это естественный антикоагулянт, который обеспечивает две трети всей антикоагулянтной активности плазмы. Его молекулярная масса составляет 58 200, он представляет собой гликопротеин, который состоит из 432 аминокислот. Механизмом действия антитромбина III является блокада

протромбиназы — сложного комплекса активированных факторов X и V. Дефицит антитромбина III наследуется аутосомно-доминантно. Подавляющее большинство пациенток с этой патологией представляют собой гетерозиготы, а гомозиготные носители гибнут в раннем возрасте от тромбоэмболий. Описано около 80 мутаций гена, расположенного на длинном плече хромосомы 1, ответственного за дефицит антитромбина III. Распространенность дефицита антитромбина III в европейских странах составляет 1 на 2000–5000 населения. Наследственный дефицит антитромбина III делится на 2 типа: 1 тип характеризуется сниженным синтезом антитромбина III, а при 2-м типе продукция антитромбина III находится в норме, а его функциональная активность снижена.

К клиническим проявлениям наследственного дефицита антитромбина III относятся тромбозы глубоких вен ног, илеофemorальные тромбозы, привычное невынашивание беременности, антенатальная гибель плода, тромботические осложнения после приема оральных контрацептивов. При низкой активности антитромбина III основные тесты коагуляции не изменены, тесты на фибринолиз и время кровотечения нормальные, агрегация тромбоцитов в пределах нормы. При гепаринотерапии нет характерного адекватного увеличения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ).

Нормальное значение уровня антитромбина III в плазме составляет 85–110 %. При беременности эти цифры снижаются до 75–100 %. Нижний уровень концентрации антитромбина III в плазме изменчив, поэтому необходимо учитывать не только его содержание, но и клиническую картину тромбофилии. При снижении уровня антитромбина III в плазме ниже 75 % треть пациенток погибает от тромбозов.

Дефицит антитромбина III лечится противотромботическими средствами. Используют свежемороженную плазму, являющуюся источником антитромбина III, а также низкомолекулярные гепарины (НМГ) (эноксапарин натрия, надропарин кальция, далтепарин натрия, парнапарин натрия) под контролем гемостазиограммы. При низком уровне антитромбина III нефракционированный гепарин (НФГ) не применяют из-за угрозы развития резистентности к гепарину и высокой вероятности возникновения гепарин-индуцированных тромбозов. Критическими считают II и III триместры беременности, когда увеличивается коагуляционные возможности организма женщины, а уровень антитромбина III снижается. Вне беременности пациенткам может быть рекомендован длительный прием антагонистов витамина К (варфарин).

Дефицит протеина С

Протеин С — это естественный антикоагулянт, зависимый от витамина К гликопротеин, который синтезируется в печени в неактивной форме. Активиро-

ванный протеин С — сериновая протеаза, инактивирующая факторы Va и VIIIa, — важный регулятор активности тромбина на поверхности эндотелия. Протеин С активируется при взаимодействии тромбина с тромбомодулином. Эта связь ускоряет образование тромбина в форму активированного протеина С. Активность протеина С усиливается его кофактором — протеином S. Активированный протеин С с помощью протеолиза инактивирует факторы Va и VIIIa в присутствии протеина S, фосфолипида на поверхности эндотелия и ионов кальция, и, таким образом, ингибирует дальнейшую активацию тромбина.

В норме уровень протеина С равен 65–145 %. У беременных он несколько увеличивается и составляет 70–150 %, еще больше он возрастает после родов. Врожденный дефицит протеина С возникает из-за мутации гена, который расположен на хромосоме 2. В настоящее время выявлено более 150 мутаций гена. В большинстве случаев дефицит протеина С сочетается с мутацией фактора V. Дефицит протеина С обнаруживается несколько чаще, чем дефицит антитромбина III: среди пациенток с тромбозами и тромбоемболиями эту патологию отмечают примерно в 10 % случаев. Дефицит протеина С наследуется аутосомно-доминантно. Уровень протеина С у гетерозиготных носителей составляет 30–60 % от нормы, гомозиготы практически не имеют протеина С и погибают внутриутробно или сразу после рождения.

Наследственный дефицит протеина С может быть 2 типов:

I тип — снижение количества протеина С;

II тип — снижение активности протеина С при его нормальном уровне.

Клиническими проявлениями дефицита протеина С являются привычная потеря беременности, мертворождения, потери плода, венозные тромбозы и тромбоемболии любых локализаций в 20–30-летнем возрасте, некрозы кожи, подкожной клетчатки, увеличение риска тромбозов при применении оральных контрацептивов и, как правило, отсутствие артериальных тромбозов.

Лечение пациенток с дефицитом протеина С (см. ниже).

Дефицит протеина S

Протеин S — неэнзиматический кофактор протеина С в инактивации факторов Va и VIIIa, обладающий своей независимой от протеина С антикоагулянтной активностью. Протеин S так же как и протеин С является зависимым от витамина К. Синтез протеина S происходит в печени. В крови он существует в 2 формах: свободного протеина S и связанной с C4-компонентом комплемента форме. В норме 60–70 % протеина S связано с C4-компонентом комплемента, последний регулирует классический путь системы комплемента. Уровень связывания протеина S с C4-компонентом комплемента определяет содержание

свободного протеина S. Только находясь в свободной форме, протеин S служит кофактором активированного протеина C.

В норме уровень протеина S в плазме равен 80–120 %. У беременных уровень и свободного, и связанного протеина S снижен, составляет 60–80 % и ниже. Дефицит протеина S наследуется аутосомно-доминантно. Носителями мутации гена чаще являются гетерозиготы, носители гомозигот встречаются редко. Обнаружено, что ген протеина S расположен на хромосоме 3. В настоящее время известно около 70 мутаций гена протеина S. По данным исследователей, частота потери беременности при дефиците протеина S составляет 16,5 %. Чаще наблюдаются мертворождения, реже — ранние потери беременности.

Лечение пациенток с дефицитом протеина C и S затруднено тем, что эта патология характеризуется рефрактерностью к НФГ и антиагрегантам. Однако при острых тромботических осложнениях обосновано применение НФГ и затем НМГ. Как источник протеинов C и S назначают свежзамороженную плазму в сочетании с НФГ. Вне беременности при тромбофилии длительно используют варфарин. Однако следует учитывать, что пациентки с дефицитом протеина C или S, находящиеся на терапии варфарином, подвержены риску сравнительного редкого осложнения — некроза кожи [7].

Мутация фактора V

Мутация фактора V стала наиболее частой генетической причиной тромбофилии у европейского населения. Она характеризуется заменой нуклеотида гуанина на нуклеотид аденин в позиции 1691. Это приводит к замене аминокислоты аргинина на аминокислоту глутамин в позиции 506 в белковой цепи, являющейся продуктом этого гена. Каждую аминокислоту кодирует три нуклеотида ДНК, называемые кодоном. Поэтому лейденская мутация может обозначаться как G1691A (гуанин на аденин); Arg506Gln (аргинин на глутамин) или R506Q (R — однобуквенное обозначение аргинина, Q — однобуквенное обозначение глутамина). Все три обозначения являются синонимами одной и той же мутации. При такой замене фактор V не расщепляется естественным антикоагулянтом протеином C в положении 506, как это происходит в норме, а становится устойчивым к его действию. Возникает резистентность фактора V к протеину C. В результате этой резистентности в крови увеличивается концентрация фактора V свертывающей системы, возникают тромбозы. При мутации фактора V риск тромбозов в течение жизни в 8 раз выше, чем без мутации, а у гомозиготных носителей он выше почти в 90 раз. Тромбозы провоцируются различными факторами, одним из которых является беременность.

Диагностика лейденской мутации фактора V проводится путем определения АЧТВ без активированного протеина C и с ним. Резистентность к акти-

вированному протеину С выявляется по способности плазмы пациентки противостоять пролонгированию АЧТВ, вызванному добавлением активированного протеина С. У пациенток с подобными акушерскими осложнениями АЧТВ может быть изменено в связи с наличием антифосфолипидного синдрома (АФС). В этих случаях, а также при пограничных значениях АЧТВ, верификацию диагноза «мутация Лейден» проводится с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Лечение тромбофилии, вызванной лейденовской мутацией фактора V, представляет собой терапию острых тромбозов у беременных. Назначается НФГ внутривенно под контролем АЧТВ, НМГ подкожно — далтепарин натрия, надропарин кальция, эноксапарин натрия. При осложненном тромбофилией течении беременности и тромбоэмболических осложнениях в анамнезе назначаются НФГ или НМГ в меньших дозах, чем при наличии тромбоэмболических осложнений. При отсутствии тромбоэмболических осложнений, но при наличии мутации и тромбофилии применяются НМГ в профилактических дозах в течение всей беременности. После родов назначают НФГ или варфарин, так как в это время велик риск развития тромбоэмболии.

Мутация гена протромбина G20210A

Мутация гена протромбина G20210A состоит в замене нуклеотида гуанина на нуклеотид аденин в позиции 20210. Данная мутация характеризуется повышением в полтора-два раза по сравнению с нормой количества нормального протромбина. Протромбин, или фактор II, под действием факторов X и Xa переходит в активную форму, активирующую образование фибрина из фибриногена. Мутация гена протромбина G20210A среди наследственных тромбофилий наблюдается в 10–15 % случаев. У пациенток с глубокими тромбозами мутацию протромбина выявляют у 6–7 %. Для этой мутации характерны венозные тромбозы различной локализации, риск которых возрастает в сотни раз во время беременности. При наличии тромбозов мутация G20210A часто сочетается с лейденской мутацией, что способствует возникновению очень ранних тромбозов (у 20–25-летних) и увеличению частоты тромбоэмболических осложнений во время беременности и в послеродовой период.

Диагностика мутации гена протромбина проводится методом ПЦР.

Ведение и лечение пациенток с дефектом протромбина такое же, как и пациенток с мутацией фактора V.

Гипергомоцистеинемия

Гипергомоцистеинемия — это мультифакторная патология, развивающаяся под влиянием генетических и негенетических механизмов. Причины гипергомоцистеинемии могут быть наследственными и приобретенными. Наследствен-

ные факторы включают дефицит ферментов и дефицит транспорта. Выявлено две разновидности гена MTHFR (метилентетрагидрофолатредуктазы). Наиболее изученной является вариант, в котором нуклеотид цитозин (С) в позиции 677, заменен на тимидин (Т). Такой полиморфизм MTHFR обозначается как мутация С677Т. Наличие мутации С677Т сопровождается повышением уровня гомоцистеина в крови. Другим вариантом полиморфизма гена MTHFR является замена нуклеотида аденина (А) на цитозин (С) в позиции 1298. Наличие этой мутации не влечет за собой увеличение уровня гомоцистеина в крови. Но комбинация гетерозиготности аллелей 677Т и 1298С сопровождается не только снижением активности фермента, но и возрастанием концентрации гомоцистеина в плазме и уменьшением уровня фолата, как это бывает при гомозиготности 677Т. Фермент MTHF представляет собой донатор метильной группы для превращения гомоцистеина в метионин в присутствии кофакторов — пиридоксина (витамина В6) и цианкобаламина (витамина В12), и, как субстрата, фолиевой кислоты. Из-за мутации генов активность фермента снижается, нарушается метаболический путь превращения гомоцистеина и его содержание в плазме возрастает.

Уменьшение в пище содержания пиридоксина, цианкобаламина и фолиевой кислоты вызывает гипергомоцистеинемию не только у гомозиготных носителей, но и у людей без мутации гена MTHFR. В норме содержание гомоцистеина в плазме составляет 16 мкмоль/л. Возрастание уровня гомоцистеина до 100 мкмоль/л влечет за собой появление гомоцистеинурии. Гипергомоцистеинемия и дефекты развития центральной нервной системы эмбриона уже хорошо изучены и объясняют, как и почему лечение фолиевой кислотой позволяет снизить их возникновение. Гипергомоцистеинемия связана с привычными ранними потерями беременности, ранним началом гестоза, отслойкой плаценты, задержкой внутриутробного развития. Полагают, что гипергомоцистеинемия может вызвать поражение эндотелия сосудов из-за нарушения окислительно-восстановительных реакций, возрастания уровня свободных радикалов и уменьшения уровня оксида азота за счет влияния на активацию коагуляционных факторов (тканевого фактора и фактора XII) и/или ингибиторов свертывания крови.

Лечение гипергомоцистеинемии состоит в достаточном насыщении организма пациентки фолиевой кислотой, цианкобаламином и пиридоксином.

Варикозная болезнь нижних конечностей

При варикозной болезни нижних конечностей (ВБНК) происходит расширение и удлинение подкожных вен ног в результате патологического изменения их стенок и клапанного аппарата, которые носят стойкий и необратимый характер.

Заболеваемость ВБНК составляет 3 на 1000 беременных, что в 5–6 раз чаще, чем у небеременных, причем в 80 % случаев варикозная болезнь выявляется

впервые во время беременности. У беременных чаще всего отмечают тромбоз поверхностных вен и тромбоз глубоких вен нижних конечностей.

К предрасполагающим факторам развития ВБНК у беременных относятся возрастание объема циркулирующей крови, сдавление нижней полой вены и подвздошных вен беременной маткой, повышение венозного давления, замедление кровотока в сосудах ног, слабость сосудистой стенки из-за нарушения структуры и функции соединительной ткани и гладкой мускулатуры, повреждение эндотелия и клапанного аппарата вен, нарушение микроциркуляции. В анамнезе у беременных с ВБНК чаще всего имеют место профессия, связанная с длительным стоянием, ожирение, сердечно-сосудистые и инфекционные заболевания, нарушения свертывающей системы крови, прием оральных контрацептивов и глюкокортикостероидов, гестоз, анемия, длительный постельный режим.

К основным клиническим проявлениям варикозного расширения вен у беременных относятся боли в ногах тянущего и ноющего характера, быстрая утомляемость при ходьбе, чувство тяжести в ногах, судорожные подергивания мышц ног, отеки и трофические кожные расстройства.

Проводят следующие лабораторные тесты: определение состояния свертывающей системы крови в 16–18 недель, 28–30 недель, 36–38 недель, в том числе, оценка АЧТВ, коагулограммы, протромбинового индекса, фибриногена, агрегации тромбоцитов, растворимых комплексов мономеров фибрина, D-димера. Выполняют эхографическое исследование вен ног с определением величины просвета основных венозных сосудов, проходимости вен, характера венозного кровотока, наличия или отсутствия рефлюкса; доплерографию для оценки проходимости глубоких вен, определения состоятельности клапанного аппарата, выявления наличия и локализации тромбов, участков рефлюкса в перфорантных венах и соустьях.

Немедикаментозное лечение ВБНК включает лечебную физкультуру, массаж, использование компрессионного трикотажа I–II класса компрессии (эластичные бинты, чулки или колготки) ежедневно на протяжении беременности, в родах и в послеродовом периоде.

Медикаментозное лечение беременных с ВБНК включает назначение одного из следующих препаратов: диосмин-лф, гливенол, троксевазин, детралекс внутрь. При явлениях гиперкоагуляции и синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания используют антикоагулянты: гепарин подкожно до 3–5 дней; фраксипарин, дальтепарин натрия до 5–7 дней. Хирургическое лечение проводят в случаях развития тромбоемболических осложнений (тромбоза глубоких вен, тромбоза проксимальнее верхней трети бедра). Метод родоразрешения зависит от акушерской ситуации. Предпочтительно родораз-

решение через естественные родовые пути. Во время родов обязательно использование эластической компрессии (бинтование ног, чулки). За 2 часа до рождения ребёнка независимо от способа родоразрешения целесообразно введение 5000 ЕД гепарина.

Тромбофлебит поверхностных вен

Тромбофлебит — заболевание вен, характеризующееся воспалением их стенок и тромбозом. В анамнезе у беременной с тромбофлебитом поверхностных вен чаще всего имеют место ВБНК, а также те же заболевания и состояния, которые способствуют ВБНК. Беременная обычно предъявляет жалобы на умеренную болезненность при ходьбе. По ходу вены можно пропальпировать болезненный плотный инфильтрат в виде шнура, а над инфильтратом выявляется гиперемия кожи и уплотнение подкожной жировой клетчатки. Температура тела пациенток увеличивается, как правило, до субфебрильных цифр, пульс становится более частым.

Проводят осмотр и пальпацию поверхностных вен ног, выполняют общий анализ крови, при котором могут выявиться умеренный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, увеличение скорости оседания эритроцитов. Определяют состояние свертывающей системы крови, оценивают следующие показатели: АЧТВ, коагулограмму, протромбиновый индекс, фибриноген, агрегацию тромбоцитов, растворимые комплексы мономеров фибрина, D-димер. Проводят эхографическое исследование вен ног с определением величины просвета венозных сосудов, проходимости вен, характера венозного кровотока, наличия или отсутствия рефлюкса; доплерографию для оценки проходимости вен, определения состоятельности клапанного аппарата, выявления наличия и локализации тромбов; по показаниям проводят флебографию.

Немедикаментозное лечение тромбофлебита у беременных включает при наличии тромбоза в области голени и нижней трети бедра в качестве местной терапии назначение холода в течение первых 2–3 дней, мазевые аппликации с гепарином натрия, троксерутином или фенилбутазоном, эластическую компрессию ног и их возвышенное положение. В качестве медикаментозной терапии используют нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), ксантинола никотинат, ацетилсалициловую кислоту, антигистаминные препараты (клемастин внутрь и др.). Для улучшения микроциркуляции и оказания флебодинамического действия применяют троксерутин, эсцин. При тяжёлых тромбозах эмболических осложнениях в анамнезе, а также при патологической гиперкоагуляции возможно назначение НМГ (надропарин кальция, эноксапарин натрия, далтепарин натрия) подкожно под контролем состояния свертывающей систе-

мы крови. НМГ являются средствами выбора для беременных женщин с учетом их эффективности и безопасности по сравнению НФГ.

При наличии эффекта от лечения тромбоза поверхностных вен нижних конечностей, при отсутствии других противопоказаний и при соответствующей акушерской ситуации возможно родоразрешение через естественные родовые пути. Ведение родов не отличается от такового при физиологическом течении беременности. Во время родов и в послеродовом периоде используется эластическая компрессия ног. За 2 часа до рождения ребенка целесообразно введение НМГ.

Острый тромбоз глубоких вен при беременности

Тромбоз магистральных вен бедра и таза может быть обусловлен первичным поражением глубоких вен голени или подвздошно-бедренных вен. В первые 3–4 дня вследствие слабой фиксации тромба к стенке сосуда может произойти его отрыв с последующей тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА). Через 5–6 дней от начала заболевания к патологическому процессу присоединяется воспаление интимы сосуда, способствующее фиксации тромба.

Причинами возникновения тромбоза могут быть стаз крови, повреждение эндотелия вен, повышение свертывающей активности крови.

Снижение интенсивности оттока крови по венам нижних конечностей у беременных обусловлено давлением на подвздошные сосуды увеличенной маткой, перегрузкой внутренней и общей подвздошных вен из-за увеличения оттока крови из межворсинчатого пространства, уменьшением тонуса венозной стенки, расширением вен, относительной клапанной недостаточностью.

Повреждение эндотелия вен у беременных и увеличение активности системы гемостаза может быть обусловлено действием инфекционных, токсических, иммунных факторов, а также возникает вследствие гипоксии. Возрастная активность свертывающей системы крови у беременных обусловлено увеличением содержания фибриногена, протромбина, факторов VII, VIII, IX, X. В анамнезе у беременных с тромбозом глубоких вен нижних конечностей чаще всего имеют место те же заболевания и состояния, что и при ВБНК.

Клинически различают тромбоз глубоких вен голени и подвздошно-бедренный тромбоз. Эмболы в легочную артерию исходят из этих сосудов в 80–90 % случаев. Характерны следующие признаки: стойкий отек голени или всей нижней конечности, чувство тяжести в ногах, «глянцевый» вид кожи на поражённой конечности с четко различаемым рисунком подкожных вен, распространение боли по внутренней поверхности нижней конечности, в икроножных мышцах, подколенной ямке, в области паха по ходу сосудистого пучка, увели-

чение окружности пораженной конечности, признаки интоксикации (ускоренный пульс, повышение температуры тела, головная боль).

Глубокий венозный тромбоз имеет классические клинические проявления лишь в половине случаев и одним из первых его проявлений может быть ТЭЛА.

Проводят осмотр и пальпацию ног, выполняют общий анализ крови, оценивают АЧТВ, коагулограмму, протромбиновый индекс, фибриноген, агрегацию тромбоцитов, растворимые комплексы мономеров фибрина, уровень D-димера. Для подтверждения тромбоза глубоких вен проводят доплерографию с оценкой проходимости вен, наличия тромбов и их локализации, определение состоятельности клапанного аппарата. При необходимости выполняют флебографию.

Немедикаментозное лечение острого тромбоза глубоких вен при беременности включает перевод пациентки в обязательном порядке в хирургический стационар, назначение строгого постельного режима, эластическую компрессию ног, придание им возвышенного положения.

Медикаментозное лечение острого тромбоза глубоких вен у беременных состоит из назначения НФГ внутривенно под контролем АЧТВ. Добиваются увеличения АЧТВ в 1,5–2 раза по сравнению с контролем. НМГ предпочтительнее НФГ в лечении тромбоза глубоких вен. Терапию продолжают в течение 10–14 дней и более. В последующем возможен переход к введению НМГ, например, надропарина кальция подкожно. Также назначают ацетилсалициловую кислоту, препараты, улучшающие микроциркуляцию и реологические свойства крови, и антибиотики. При выявлении флотирующего тромба показана установка в нижнюю полую вену кава-фильтра. Проводят и другие виды операций, препятствующих миграции тромба в систему легочного ствола, с последующим проведением тромболитической и антикоагулянтной терапии. При наличии флотирующего тромба магистральной вены, представляющего опасность в плане возникновения ТЭЛА, необходима консультация хирурга для решения вопроса о возможности предотвращения данного осложнения хирургическим путем (установка кава-фильтра). Лечение тромбоза глубоких вен ног проводится только в условиях стационара.

Тактика ведения беременности зависит от ее срока. При возникновении тромбоза глубоких вен ног в I триместре беременность может быть пролонгирована в том случае, если не проводилось рентгенологического исследования. При тромбозе глубоких вен во II и III триместрах возможно сохранение беременности при отсутствии других акушерских осложнений, усугубляющих клиническое течение патологии сосудов. Если тромбоз не представляет опасности с точки зрения возможного возникновения ТЭЛА, то родоразрешение может

быть проведено как через естественные родовые пути, так и путем КС, в зависимости от акушерской ситуации. Введение гепарина натрия прекращают за 6 часов до ожидаемых родов и возобновляют через 6 часов после них. Если у пациентки имеется флотирующий тромб, который, как известно, представляет угрозу возникновения ТЭЛА, то родоразрешение через естественные родовые пути возможно только после имплантации кава-фильтра. Если кава-фильтр не установлен, то родоразрешение выполняют путем КС в сочетании с пликацией нижней полой вены механическим швом на фоне комплексной антитромботической терапии.

ТЭЛА у беременных

ТЭЛА в 80–90 % может происходить вследствие исходного тромбоза глубоких вен голени и подвздошно-бедренного тромбоза или после первоначального проникновения флотирующей части тромба в глубокую вену бедра и наружную подвздошную вену при поверхностном тромбофлебите большой подкожной вены. В анамнезе у беременных с ТЭЛА имеются указания на наличие ожирения, поверхностного тромбофлебита большой подкожной вены, тромбоза глубоких вен голени, ревматических пороков сердца, артериальной гипертензии, инфекционных заболеваний, гиперкоагуляции, заболевания почек, тяжелого гестоза, длительного приема оральных контрацептивов, глюкокортикостероидов.

ТЭЛА, охватывающая легочный ствол и главные легочные артерии, возникает внезапно и часто заканчивается летальным исходом. Эмболия сегментарных легочных артерий обычно проявляется легочно-плевральным синдромом, который проявляется болями в грудной клетке, усиливающимися при дыхании, одышкой, сухим кашлем, повышением температуры тела.

Более обширная тромбэмболия сопровождается острой легочно-сердечной недостаточностью, болями в груди, внезапной потерей сознания. У пациенток наблюдается цианоз, набухание и пульсация яремных вен, учащенное и поверхностное дыхание, снижение артериального давления, тахикардия. При физикальном исследовании беременной оценивают наличие цианоза, одышки, учащенного дыхания, тахикардии, хрипов в легких.

Оценивают следующие лабораторные показатели: АЧТВ, коагулограмму, протромбиновый индекс, фибриноген, агрегацию тромбоцитов, растворимые комплексы мономеров фибрина, D-димер. Проводится скрининг на АФС и наследственные тромбофилии. В качестве инструментальных методов исследования выполняют электрокардиографию, ультразвуковое исследование сердца и сосудов нижних конечностей. У беременных женщин при подозрении на ТЭЛА в качестве первого лучевого исследования рекомендуется рентгенография органов грудной клетки. Компьютерно-томографическая ангиография ле-

гочных сосудов (КТА), более предпочтительна, чем вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких. Вопрос о проведении лучевой диагностики ТЭЛА решается индивидуально в каждом конкретном случае в связи с негативным воздействием ее методов на плод.

Медикаментозное лечение ТЭЛА у беременных состоит в проведении тромболиза альтеплазой или тенектеплазой и антитромботической терапии НФГ или НМГ [7]. НФГ и НМГ не проникают через плаценту, но НФГ чаще вызывает тромбоцитопению и остеопороз. Кроме того, НФГ необходимо вводить подкожно чаще, чем НМГ. Стандартный гепарин следует применять у пациенток с почечной недостаточностью, а также с массивной ТЭЛА. Возможно выполнение эмболэктомии из легочных артерий. Лечение беременных с ТЭЛА осуществляется в условиях стационара.

Акушерская тактика у беременных с ТЭЛА зависит от тяжести их состояния и срока беременности. При возникновении ТЭЛА в I триместре беременность целесообразно прервать в связи с тяжёлым состоянием пациентки и необходимостью длительной антикоагулянтной терапии. Во II–III триместрах вопрос о пролонгировании беременности решают индивидуально в зависимости от состояния беременной и плода. Беременность прерывают при тяжёлом состоянии беременной и выраженном ухудшении состояния плода. При тяжёлом состоянии пациентки родоразрешение должно быть выполнено путём КС. Абдоминальное родоразрешение проводят также и при отсутствии у пациентки кава-фильтра. При этом сосудистый хирург выполняет пликацию нижней полой вены механическим швом. При удовлетворительном состоянии пациентки, когда с момента возникновения ТЭЛА до родов прошло более 1 месяца и гемодинамические показатели стабилизировались, при наличии установленного кава-фильтра роды могут быть проведены через естественные родовые пути. У пациенток, недавно перенесших ТЭЛА, в послеродовой период во время грудного вскармливания лечение НМГ или НФГ возобновляют при отсутствии выраженного кровотечения, или переходят на прием варфарина или фондапаринукса [8, 9]. МНО составляет 2–3. В связи с отсутствием завершённых клинических исследований, касающихся безопасности и эффективности в перинатальном периоде прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) — препаратов ривароксабан, дабигатран, аликсабан и эдоксабан, — их применение у беременных и кормящих женщин не рекомендуется [10, 11]. С высокой вероятностью эти препараты проникают через плаценту, и их репродуктивные риски неизвестны. Если пациентка не планирует вскармливание грудью, антикоагуляцию НМГ можно заменить ПОАК. При выявлении незапланированной беременности на фоне лечения ПОАК рекомендуется немедленно заменить на НМГ, однако беременность не прерывают [12, 13].

Хроническая венозная недостаточность (ХВН)

ХВН возникает при органической и функциональной недостаточности поверхностных и глубоких вен и проявляется нарушением венозного оттока из нижних конечностей, приводя к дезорганизации регионарной системы микроциркуляции.

К ХВН приводят ВБНК, посттромбофлебитическая болезнь, врожденные пороки развития вен. Факторы риска развития ХВН — это генетическая предрасположенность, гиподинамия, длительное стояние на ногах, сидение, тяжелый физический труд, занятия спортом с нагрузкой на ноги (бег, теннис), частое ношение высоких каблуков, запоры, нарушение жирового обмена, прием эстрогенов, повторные беременности, женский пол. ХВН встречается в популяции от 7 % до 51,4 %.

К клиническим вариантам ХВН относятся варикозный, болевой, отечный и судорожный клинические синдромы. Основными жалобами являются боль, повышенная утомляемость, чувство тяжести, парестезии, отеки, ночные судороги в нижних конечностях. Эти симптомы сочетаются с проявлениями венозной патологии: расширенными венами, отеком, трофическими расстройствами.

При лабораторной диагностике, помимо общеклинических методов, исследуют систему гемостаза.

Основным лечебно-профилактическим методом при ХВН у беременных является компрессионная терапия. Первый класс компрессии (18–22 мм рт. ст.) назначается для профилактики варикоза и ХВН во время беременности и после родов. Второй класс компрессии (23–32 мм рт. ст.) используется у беременных с любыми признаками ХВН. Применение компрессионного трикотажа является также способом профилактики тромбоза глубоких вен нижних конечностей и ТЭЛА и показано во время родоразрешения, включая КС, а также после родов. Применение эластической компрессии у беременных с ХВН снижает риск развития тромбоэмболических осложнений в 2,7 раза. В I триместр беременности и период грудного вскармливания, когда принимать другие препараты не рекомендуется, целесообразно назначать препараты местного действия, содержащих гепарин, например, гепариновую мазь. Кремы и гели, содержащие НПВС (диклофенак, кетопрофен) могут использоваться у беременных короткими курсами, в остром периоде тромбофлебита поверхностных вен в сочетании с препаратами на основе гепарина. Флеботропные препараты не оказывают эмбриотоксического, мутагенного и тератогенного действия, поэтому могут быть использованы в терапии ХВН, начиная со II триместра беременности (диосмин-лф и другие препараты). При тяжелых формах ХВН (наличии отеков, болей, судорог) терапию пролонгируют до 3–4 месяцев.

В связи с многообразием причин, клинических проявлений и тяжестью венозных тромбозов у беременных, необходимо своевременно выявлять факторы риска этих осложнений с ранних сроков беременности, исследовать систему гемостаза у беременных, а при необходимости, в случае нарушения системы гемостаза, назначать антикоагулянты, преимущественно НМГ. Следует проводить профилактику и адекватное лечение гестоза, своевременную диагностику и устранение коагулопатических, метаболических и иммунных нарушений у беременных. При длительном постельном режиме рекомендуется выполнять упражнения для ног. При высоком риске тромбоза необходимо ограничение физических и длительных статических нагрузок, ношение эластичных чулок или проведение перемежающейся пневматической компрессии ног.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism* / M. S. Bates [et al.] // *J. Thromb. Thrombolysis*. 2016. Vol. 41. P. 92–128.
2. *American College of Chest Physicians. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis* / S. M. Bates [et al.]. 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // *Chest*. 2012. Vol. 141 (2). e691S-736S.
3. *Trends in the Incidence of Venous Thromboembolism during* / J. Heit [et al.] // *Ann. Intern. Med.* 2005. Vol. 143 (10). P. 697–706.
4. *Pregnancy Mortality Surveillance System*. Center for Disease Control and Prevention, 2019. Available at: https://www.cdc.gov/reproductive_health/maternal-mortality/pregnancy-mortalitysurveillance-system.htm.
5. *Pregnancy-related mortality in the United States, 2011–2013* / A. A. Creanga [et al.] // *Obstet. Gynecol.* 2017. Vol. 130 (2). P. 366–73.
6. *Successful spontaneous delivery of a patient with floating thrombosis during pregnancy*. Rosakush 20202006186 [Uspeshnoe samoproizvol'noe rodorazreshenie pacientki s flotiruyushchim trombozom vo vremya beremennosti] / E. V. Dulaeva [et al.] // *Rossiiskij vestnik akushera-ginekologa*. 2020. Vol. 20 (6). P. 86–9. (In Russ.).
7. *Nichols, K. M. Venous thromboembolism associated with pregnancy: JACC Focus Seminar* / K. M. Nichols, S. Henkin, M. A. Creager // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020. Vol. 76 (18). P. 2128–41.
8. *American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy* / S. M. Bates [et al.] // *Blood Adv.* 2018. Vol. 2 (22). P. 3317–59.
9. *Тактика ведения тромбоза глубоких вен системы нижней полой вены у беременных* / С. А. Сушков [и др.] // *Российский медико-биологический вестник им. акад. И. П. Павлова*. 2016. № 24 (3). С. 92–102.
10. *Middeldorp, S. How I treat venous thromboembolism in pregnancy* / S. Middeldorp, W. Ganzevoort // *Blood*. 2020. Vol. 136 (19). P. 2133–42.
11. *The direct factor Xa inhibitor rivaroxaban passes into human breast milk* / M. H. Wiesen [et al.] // *Chest*. 2016. Vol. 150 (1). e1–4.

12. *Management of direct oral anticoagulants in women of childbearing potential: guidance from the SSC of the ISTH: reply / H. Cohen [et al.] // J. Thromb. Haemost. 2017. Vol. 15 (1). P. 195–7.*

13. *Scheres, L. J. J. Everything the clinician needs to know about evidence-based anticoagulation in pregnancy / L. J. J. Scheres, I. M. Bistervels, S. Middeldorp // Blood Rev. 2019. Vol. 33. P. 82–97.*

О. П. Сирои

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПРИ МИОПАТИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

В клинической практике врачам разных специальностей приходится сталкиваться с пациентами, которых беспокоит прогрессирующая мышечная слабость и вследствие этого ограничение двигательной активности. Несмотря на общность клинических проявлений, генез развития миопатического синдрома у данной группы пациентов может быть различным. Среди возможных причин его развития выделяют повреждение непосредственно мышечной ткани, периферической нервной системы или нервно-мышечного синапса [1]. В настоящее время существует много классификаций миопатий, среди которых наибольшую популярность получила классификация с этиопатогенетическим принципом разделения. Согласно данной классификации, выделяют наследственные, воспалительные, метаболические, мембранные, паранеопластические и токсические миопатии [2].

В основе наследственных миопатий лежат генетически детерминированные нарушения в функционировании митохондрий и ионных каналов миофибрилл, в синтезе мышечных белков или ферментов, регулирующих обмен веществ в мышечной ткани. Наследование дефектного гена может происходить рецессивно, доминантно и сцеплено с X-хромосомой. При этом внешние факторы (инфекции, тяжелые травмы, физическое перенапряжение, интоксикации) часто выступают в роли триггеров, запускающих развитие болезни. Среди наследственных миопатий наиболее распространены ювенильная/юношеская миопатия Эрба, прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна и плечелопаточно-лицевая миопатия (миопатия Ландузи–Дежерина). Дебют заболевания в детском возрасте и указание пациента на наличие наследственного нервно-мышечного заболевания у близких родственников, несомненно, упрощает диагностический поиск. При большинстве наследственных миопатий уровень мышечных ферментов в крови не выходит за пределы нормальных величин, исключением является прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна.