Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболий в акушерстве и гинекологии

Д.м.н., проф. Л.А. ОЗОЛИНЯ

Prevention of venous thromboses and thromboembolisms in obstetrics and gynecology

L.A. OZOLINYA

Кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета (зав. — проф. О.В. Макаров) Российского государственного медицинского университета, Москва

В статье подчеркнута значимость проблемы профилактики венозных тромбоэмболических осложнений в акушерстве и гинекологии, изложены причины тромбозов и тромбоэмболий. Обращено внимание, что основными причинами развития приобретенной тромбофилии являются синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, антифосфолипидный синдром и гипергомоцистеинемия. В настоящее время «золотым стандартом» для проведения профилактической антикоагулянтной терапии в акушерстве и гинекологии являются низкомолекулярные гепарины: фраксипарин (надропарин), клексан (эноксапарин), фрагмин (далтепарин) и др.

Ключевые слова: тромбоэмболические осложнения в акушерстве и гинекологии, профилактика, низкомолекулярные гепарины.

The paper highlights the importance of the problem of prevention of venous thromboembolic events in obstetrics and gynecology and describes the causes of thromboses and thromboembolisms. Attention is given to the fact that disseminated intravascular coagulation syndrome, antiphospholipid syndrome, and hyperhomocysteinemia are the main causes of acquired thrombophilia. Low-molecular-weight heparins, such as fraxiparine (nadroparin), clexa (enoxaparin), fragmin (dalteparin), etc., are now the gold standard of preventive anticoagulant therapy in obstetrics and gynecology.

Key words: thromboembolic events in obstetrics and gynecology, prevention, low-molecular-weight heparins.

В последние годы в Европе ежегодно отмечается более 370 000 смертей, связанных с венозными тромбоэмболическими осложнениями (ВТЭО) [5]. В европейских больницах фактически 1 человек из 10 умирает от тромбоза глубоких вен и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) [4]. Не менее тревожная ситуация и в США, где больше людей умирает каждый год от ТЭЛА, чем от автокатастроф, рака молочной железы и СПИД, вместе взятых (American Public Health Association, 2003). Учитывая наметившуюся тенденцию, можно ожидать в ближайшие годы, что в Евросоюзе, объединившем 25 стран с численностью населения около 454 000 000 человек, смертность от венозных тромбоэмболических осложнений достигнет 500 000 человек ежегодно [5].

Нельзя забывать, что среди людей, погибших от венозных тромбоэмболических осложнений, есть и немалая доля акушерских и гинекологических пациенток, т.е. молодых и трудоспособных женщин. На первый взгляд, может показаться, что частота тромбозов при беременности невелика — десятые доли процента, однако не стоит забывать, что частота данных осложнений после родов увеличивается в 5—15 раз, в зависимости от способа родоразрешения (через естественные родовые пути или кесаревым сечением), осложнений родов и послеродового периода [1]. Кроме того, ежегодно в структуре материнской смертности как в России, так и за рубежом возрастает доля погибших от ТЭЛА. Также серьезное положение сохраняется в гинекологии, где с венозными тромбоэмболическими осложнениями можно столкнуться после гинекологических операций, при септических состояниях, на фоне проводимой гормональной терапии [3].

Венозные тромбоэмболические осложнения — тяжелые, угрожаемые жизни осложнения с возможными серьезными последствиями:

— летальным исходом,

— рецидивами ВТЭО,

— хроническим посттромботическим синдромом,

— хронической постэмболической легочной гипертензией.

Нельзя забывать, что при этом достаточно велики бывают финансовые затраты на обследование для уточнения локализации и характера тромбоза или тромбоэмболии, а также не менее существенны и затраты на лечение возникшего осложнения, при этом имеется еще и риск новых осложнений (кровотечений) на фоне проводимого лечения.

Причины возникновения тромбоза были открыты и описаны Р. Вирховым (1886 г.), они включают следующие нарушения:

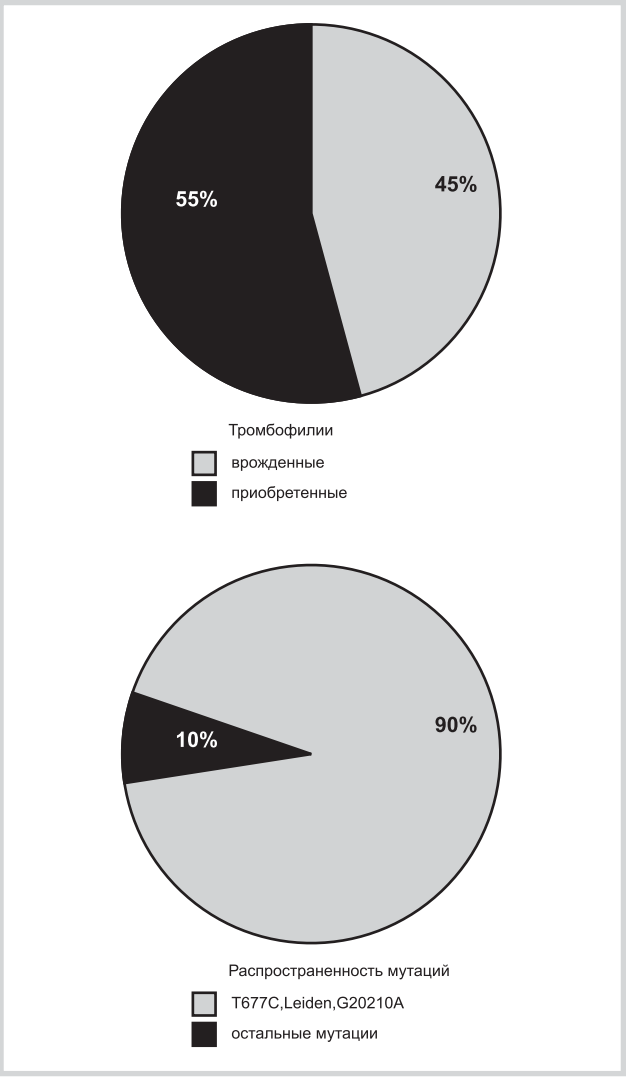
— изменение состава крови,

— повреждение стенки сосудов,

— нарушение скорости кровотока (стаз).

© Л.А. Озолиня, 2011

e-mail: rsmu@rsmu.ru



Распространенность тромбофилий у больных с венозными тромбозами.

В настоящее время на современном уровне дополнены составляющие классической триады и установлено, что определяющим является наличие тромбофилии, которая может быть врожденной и приобретенной. При обследовании больных с развившимися тромбозами установлено, что примерно у половины из них имела место врожденная тромбофилия, и в 90% случаев она была обусловлена лейденовской мутацией, мутацией в гене протромбина, мутацией в гене метилентетрагидрофолатредуктазы или их сочетанием, и только 10% падает на все остальные мутации, приводящие к тромбофилии (см. рисунок).

Скрининг населения на врожденные тромбофилии в настоящее время не проводится ввиду его достаточно дорогой стоимости. Показаниями для обследования на врожденную тромбофилию являются следующие состояния:

— наличие у консультируемой пациентки тромбозов или тромбоэмболий;

— наличие тромбозов у родственников 1-й и 2-й степени родства;

— инфаркты, инсульты у консультируемой пациентки или родственников;

— наличие в анамнезе гестозов и др. акушерской патологии;

— оценка риска ВТЭО перед плановой операцией.

При обследовании, помимо генетически обусловленной тромбофилии, может быть выявлена и приобретенная тромбофилия, основными причинами для развития которой в настоящее время являются: синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС, фаза гиперкоагуляции), антифосфолипидный синдром (АФС) и гипергомоцистеинемия (ГГЦ), которая в свою очередь может быть как врожденная, так и приобретенная.

В акушерско-гинекологической практике с хроническим синдромом ДВС приходится встречаться при длительно текущем гестозе, при внутриутробной гибели плода и его длительном нахождении в матке, при септических состояниях, при изосенсибилизации по группе и резус-фактору, при опухолях гениталий (особенно злокачественных), в послеоперационном периоде, а также на фоне гормональной терапии. Синдром ДВС может исчезнуть в процессе лечения основного, вызвавшего его заболевания.

Антифосфолипидный синдром характеризуется циркуляцией в крови антител к фосфолипидам (особенно волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипину или к β_2-гликопротеину1 — β_2-ГП1), а также развитием артериальных или венозных тромбозов и/или акушерской патологии (невынашивание беременности, гестоз, преждевременная отслойка плаценты). Тромбофилия при АФС обусловлена изменениями практически во всех звеньях свертывающей системы крови. При этом происходит:

1) подавление активности естественных антикоагулянтов (антитромбина III, протеинов С и S, β_2-ГП1);

2) активация и/или повреждение эндотелия (усиление прокоагулянтной активности, экспрессия тканевого фактора, синтез фактора Виллебранда и др.);

3) подавление фибринолиза (увеличение ингибитора активатора плазминогена и др.);

4) активация тромбоцитов (усиление синтеза тромбоксана, фактора активации тромбоцитов, агрегации тромбоцитов).

Выявление у пациентки АФС свидетельствует о серьезной тромбоопасности и, к сожалению, он остается у пациентки на долгие годы, поэтому при появлении клинических факторов риска ей необходима адекватная профилактическая противотромботическая терапия.

Приобретенная гипергомоцистеинемия может возникнуть на фоне курения, злоупотребления кофе и алкоголем, при плохом питании (недостатке фолатов в пище), поэтому приобретенная гипергомоцистеинемия может быть купирована. Значительно серьезнее ситуация при наличии врожденной ГГЦ, которая обусловлена мутациями ферментов метилентетрагидрофолатредуктазы или цистатионсинтетазы.

Клинические факторы риска, которые предрасполагают к возникновению венозных тромбозов, хорошо изучены. Наиболее значимыми из них в акушерстве и гинекологии являются:

— варикозная болезнь,

— гипокинезия,

— многоводие, многоплодие,

— возраст беременной старше 30 лет или гинекологической больной старше 45 лет,
— ожирение,
— гестоз,
— хроническая или острая анемия,
— опухоль больших размеров,
— гормональная терапия (эстрогены, гестагены),
— инвазивные методы исследования,
— острая кровопотеря.

Перед проведением профилактики тромбозов необходимо тщательно собрать анамнез — для выявления факторов риска, при их выявлении произвести УЗИ и допплерографию сосудов нижних конечностей и исследовать свертывающую систему крови. При наличии клинических факторов риска и признаков повышенного свертывания крови и тромбообразования, по данным коагулограммы (гемостазиограммы), пациенткам показано обследование на АФС и тромбофилические мутации.

Профилактическая антитромботическая терапия включает элементы неспецифической и специфической профилактики. Если степень риска тромбоэмболических осложнений оценивается как низкая, достаточно неспецифических мер профилактики (эластическая компрессия нижних конечностей, диета, седативная терапия, лечебная физкультура). При наличии у пациентки варикозной болезни нижних конечностей возможно назначение флеботоников и дезагрегантов. При наличии высокой степени риска тромбоэмболических осложнений, особенно в послеоперационном периоде, для коррекции свертывающей системы крови показано назначение антикоагулянтов.

В последние годы «золотым стандартом» для проведения профилактической антикоагулянтной терапии стали низкомолекулярные гепарины (НМГ): надропарин кальция (фраксипарин), эноксапарин натрия (клексан), далтепарин (фрагмин) и др. Эффективность применения НМГ для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений достаточно высокая, а риск геморрагических осложнений при этом небольшой.

В акушерской практике хорошо себя зарекомендовал надропарин (фраксипарин), который применяют у пациенток с выраженной гиперкоагуляцией во время беременности, осложненной невынашиванием, гестозом, синдромом задержки роста плода и другими патологическими состояниями. Фраксипарин назначают из расчета 35—45 МЕ анти-Ха/кг массы тела пациентки, что составляет 0,2—0,4 мл (1900—3800 МЕ анти-Ха) 1—2 раза в сутки под кожу живота курсами 10—14 дней, а иногда приходится применять данный препарат в течение всей беременности, если у пациентки диагностирован АФС или врожденная тромбофилия. Заслуживает внимания тот факт, что при наличии ретрохориальных гематом, возникших на фоне гиперкоагуляции, назначение фраксипарина позволяет нормализовать состояние свертывающей системы крови, предотвратить увеличение ретрохориальной гематомы и в ряде случаев после проведенного комплексного лечения данная гематома больше не визуализируется при УЗИ. Вместе с тем не следует забывать, что назначение низкомолекулярного гепарина при невынашивании беременности не является этиотропным лечением, однако в комплексе с другими препаратами, использующимися для сохранения беременности, может расцениваться как элемент патогенетической терапии. Для контроля за проводимой терапией при назначении НМГ достаточно определять число тромбоцитов 1—2 раза в неделю, чтобы своевременно диагностировать возможное, но редко встречающееся побочное действие препарата — тромбоцитопению, которая может привести к кровотечениям любой локализации.

Благодаря широкому применению фраксипарина в акушерской практике, в последние годы удалось значительно улучшить перинатальные исходы у пациенток с тромбофилией различного генеза, в том числе у беременных, перенесших экстракорпоральное оплодотворение. При родоразрешении больных, длительно получавших антикоагулянты при беременности, на время родов можно сделать «терапевтическое окно» [2]. Фактически введение фраксипарина прекращают примерно за 12—24 ч до рождения плода и возобновляют через 8 ч после родов. Продолжительность назначения фраксипарина в послеродовом периоде составляет 7—14 и более дней, в зависимости от причины, вызвавшей тромбофилию. У пациенток с врожденной тромбофилией или АФС продолжительность назначения НМГ составляет не менее 6 нед после родов.

В гинекологической практике чаще всего НМГ назначают для профилактики ВТЭО в послеоперационном периоде. Первую инъекцию фраксипарина (0,3—0,4 мл) обычно делают за 2—12 ч до плановой операции. Перед экстренной операцией введение НМГ не всегда возможно с учетом срочности операции и отсутствия всестороннего обследования, поэтому больным назначают меры неспецифической профилактики ВТЭО (эластическая компрессия нижних конечностей, гемодилюция во время операции и др.). При необходимости использования нейроаксиальной анестезии введение катетера возможно через 12—18 ч после последней инъекции НМГ, а возобновление применения НМГ возможно через 2 ч после удаления иглы/катетера из эпидурального пространства.

Обычно введение НМГ в послеоперационном периоде в той же дозе возобновляют через 8 ч после операции, и продолжительность специфической профилактики составляет 7—10 дней, после чего можно перейти, по показаниям, на антикоагулянты непрямого действия (варфарин) или дезагреганты (тромбо-асс, трентал, курантил), которые назначают еще на 2—4 нед или более длительно при наличии к этому показаний. Возможно также и более длительное (1—3 мес) применение НМГ:
— у онкогинекологических больных,
— после операций у больных с высоким риском ВТЭО,
— у пациенток с ВТЭО в анамнезе.

Установлено, что более длительное применение НМГ у онкогинекологических больных снижает риск метастазирования злокачественной опухоли, что свидетельствует о пользе продленной профилактики ВТЭО у данного контингента больных.

Осложнениями при проведении тромбопрофилактики с применением НМГ могут быть кровотечения или возникновение тромбозов любой локализации, несмотря на противотромботическую терапию. В результате проведенного анализа возникших осложнений мы пришли к выводу, что осложнения на фоне проводимой профилактики при использовании НМГ встречаются почти в 2—3 раза реже, чем при применении полидисперсного (нефракционированного), обычного гепарина (см. таблицу).

Из таблицы видно, что наиболее частыми осложнениями были постинъекционные гематомы, но следует

Осложнения при проведении профилактики ВТЭО у гинекологических больных (Л.А. Озолиня) [3]

Осложнение	Применение полидисперсного гепарина	Применение низкомолекулярного гепарина
Венозные тромбозы, %	4,2	1,3
Инфаркт миокарда, %	1,9	—
Кровопотеря во время операции более 250 мл, %	7,5	3,9
Гематома шва, %	3,8	2,6
Гематомы постинъекционные, %	26,4	13,6

подчеркнуть, что при проведении клинического исследования мы учитывали даже незначительные поверхностные гематомы диаметром 1 см и более, которые не вызывали страданий у больных и не удлиняли время их лечения. Большая гематома (объемом около 500 мл) была диагностирована в области послеоперационного шва только 1 раз при применении НМГ у необследованной больной для профилактики осложнений после экстренной операции. В дальнейшем мы избегали назначения НМГ перед экстренной операцией без обследования состояния системы гемостаза, а перед плановыми операциями чаще назначали НМГ не за 2, а за 12 ч до предстоящей операции. Вместе с тем из представленного материала четко видно, что частота всех осложнений после применения НМГ была достоверно ниже, чем после применения полидисперсного гепарина. Полученные данные согласуются с результатами, полученными A. Cyrkowics в 2002 г. [6].

Низкомолекулярные гепарины, как и все другие препараты, могут быть и противопоказаны. Противопоказаниями для назначения НМГ являются:

— высокий риск кровотечений;

— органные поражения со склонностью к кровотечениям (язва желудочно-кишечного тракта, цереброваскулярные геморрагии, инфекционный эндокардит);

— гиперчувствительность к данному препарату.

У больных с врожденной тромбофилией, помимо НМГ, учитывая особенности свертывающей системы крови, возникает необходимость в применении фолиевой кислоты, витаминов группы В, а в ряде случаев — в переливании свежезамороженной плазмы как источника природных антикоагулянтов. Вместе с тем в настоящее время уже ни у кого не вызывают сомнений необходимость и возможность широкого применения по показаниям низкомолекулярных гепаринов как в акушерстве, так и в гинекологии, что дает возможность избежать тяжелых осложнений, снизить перинатальную и материнскую заболеваемость и смертность.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Макаров О.В., Озолиня Л.А., Пархоменко Т.В.* Профилактика тромбозов в акушерстве. Вестн РГМУ 2004;5:36:10—14.
2. *Макаров О.В., Озолиня Л.А.* Венозные тромбозы в акушерстве и гинекологии. М: АО ПЦ «Эфир» 1998;261.
3. *Озолиня Л.А.* Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболий после гинекологических операций. Consilium medicum 2005;8:7:81—84.
4. *Baglin T.* Venous thromboembolism in hospitalised patients: a public health crisis. Br J Haematol 2008;141:6:764—770.
5. *Cohen A.T., Agnelli G., Anderson F.A. et al.* Venous thromboembolism (VTE) in Europe. Thromb Haemost 2007;98:4:756—764.
6. *Cyrkowicz A.* Eur J Obstet Gynec and Reprod Biol 2002;223—226.