ISSN 2313-7347 (print)
ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих рецензируемых журналов и изданий ВАК

2021 • том 15 • № 5

OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2021 Vol. 15 No 5

www.gynecology.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95, эл. почта: info@irbis-1.ru.

ISSN 2313-7347 (print)
ISSN 2500-3194 (online)

BY-NC-SA Check for updates

https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.222

Профилактика и лечение венозной тромбоэмболии при беременности и в послеродовом периоде

В.Я. Хрыщанович[1], Н.Я. Скобелева[1,2]

[1]*Белорусский государственный медицинский университет; Республика Беларусь, 220116 Минск, пр. Дзержинского, д. 83;*

[2]*УЗ «Клинический родильный дом Минской области»; Республика Беларусь, 220114 Минск, ул. Франциска Скорины, д. 16*

Для контактов: *Владимир Янович Хрыщанович, e-mail: vladimirkh77@mail.ru*

Резюме

Введение. Венозная тромбоэмболия (ВТЭ) является одной из ведущих причин материнской заболеваемости и смертности в перинатальном периоде в большинстве развитых стран. Во время беременности и после родов частота встречаемости ВТЭ возрастает в 4 и 14 раз соответственно.

Цель: провести анализ и систематизировать современные взгляды на факторы риска тромботических событий в период гестации, а также обсудить последние рекомендации по лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) при беременности и после родов с учетом баланса риска и пользы от назначения антикоагулянтов.

Материалы и методы. Библиографический поиск за последние 10 лет осуществляли в наукометрических базах данных РИНЦ, PubMed/MEDLINE, Embase. При формулировке стратегии поиска доказательной информации применяли метод PICO (англ. P = Patient; I = Intervention; C = Comparison; O = Outcome) и ключевые термины «венозный тромбоз/venous thromboembolism» и «беременность/pregnancy».

Результаты. К факторам риска относятся индивидуальный или семейный анамнез ВТЭ, наличие наследственной или приобретенной тромбофилии, некоторые сопутствующие заболевания или состояния (иммобилизация, избыточный вес, варикозная болезнь, гематологическая патология, аутоиммунные расстройства). При профилактическом назначении антикоагулянтов развитие ВТЭ можно предотвратить, однако до сих пор отсутствуют рандомизированные клинические исследования с высокой степенью доказательности в отношении различных подходов к тромбопрофилактике у беременных. Поскольку гепарины не проникают через плацентарный барьер, препаратами выбора для лечения ВТЭ у беременных являются низкомолекулярные гепарины (НМГ) в терапевтической дозировке с поправкой на массу тела. Приемлемы как однократный, так и двукратный суточный режим введения НМГ. Убедительные данные, указывающие на преимущества подбора дозы НМГ по уровню активности Ха фактора, отсутствуют. В случаях неосложненной ВТЭ не рекомендуется рутинное назначение беременным антагонистов витамина К, прямых ингибиторов тромбина или Ха фактора, фондапаринукса и данапароидов. В период лактации допустим переход с НМГ на прием варфарина. Антикоагулянтную терапию следует продолжать в течение 6 нед после родов, а ее общая продолжительность должна быть не менее 3 мес.

Заключение. Ведение беременных с ВТЭ является непростой задачей, эффективное решение которой предполагает дифференцированный подход с учетом актуальных рекомендаций и индивидуальных особенностей пациенток.

Ключевые слова: венозная тромбоэмболия, беременность, тромбофилия, профилактика, лечение

Для цитирования: Хрыщанович В.Я., Скобелева Н.Я. Профилактика и лечение венозной тромбоэмболии при беременности и в послеродовом периоде. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2021;15(4):599–616. https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.222.

Prophylaxis and management of venous thromboembolism during pregnancy and postpartum period

Vladimir Ya. Khryshchanovich[1], Natalia Ya. Skobeleva[1,2]

[1]*Belarussian State Medical University; 83 Dzerzhinsky Ave., Minsk 220116, Republic of Belarus;*

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

[2]Clinical Maternity Hospital of Minsk Region; 16 Frantsisk Skorina Str., Minsk 220114, Republic of Belarus

Corresponding author: Vladimir Ya. Khryshchanovich, e-mail: e-mail: vladimirkh77@mail.ru

Abstract

Introduction. Venous thromboembolism (VTE) is one of the lead causes for maternal mortality and morbidity during pregnancy in the majority of developed countries. The incidence rate of VTE per pregnancy-year increases during pregnancy and postpartum period about by 4-fold and at least 14-fold, respectively.

Aim: to analyze and summarize current view on risk factors of thrombotic events during gestation and to discuss recent guidelines for the management of venous thromboembolic complications during pregnancy and postpartum, by taking into account a balance between risks and benefits of using anticoagulants.

Materials and Methods. The literature search covering the last 10 years was carried out in the electronic scientific databases RSCI, PubMed/MEDLINE, and Embase. While formulating a search strategy for evidence-based information, the PICO method (P = Patient; I = Intervention; C = Comparison; O = Outcome) and the key terms “venous thromboembolism” and “pregnancy” were used.

Results. Risk factors were found to include a personal history of VTE, verified inherited or acquired thrombophilia, a family history of VTE and general medical conditions, such as immobilization, overweight, varicose veins, some hematological diseases and autoimmune disorders. VTE is considered being potentially preventable upon prophylactic administration of anticoagulants, but no high confidence randomized clinical trials comparing diverse strategies of thromboprophylaxis in pregnant women have been proposed so far. Because heparins do not cross the placenta, weight-adjusted therapeutic-dose low molecular weight heparins (LMWH) represent the anticoagulant treatment of choice for VTE during pregnancy. Once- and twice-daily dosing regimens are acceptable. However, no evidence suggesting benefits for measurement of factor Xa activities and consecutive LMWH dose adjustments to improve clinical outcomes are available. In case of uncomplicated pregnancy-related VTE, no routine administration of vitamin K antagonists, direct thrombin or factor Xa inhibitors, fondaparinux, or danaparoid is recommended. Lactating women may switch from applying LMWH to warfarin. Anticoagulation therapy should be continued for 6 weeks postpartum with total duration lasting at least for 3 months.

Conclusion. VTE is a challenging task in pregnant women expecting to apply a multi-faceted approach for its efficient solution by taking into account updated recommendations and personalized patient-oriented features.

Keywords: venous thromboembolism, pregnancy, thrombophilia, prophylaxis, management

For citation: Khryshchanovich V.Ya., Skobeleva N.Ya. Prophylaxis and management of venous thromboembolism during pregnancy and postpartum period. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2021;15(4):599–616. (In Russ.). https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.222.

Введение/ Introduction

Венозная тромбоэмболия (ВТЭ) является одной из ведущих причин материнской заболеваемости и смертности в перинатальном периоде в большинстве развитых стран [1, 2]. Значительный сдвиг гемостазиологических показателей в сторону гиперкоагуляции, с одной стороны, предупреждает развитие массивного кровотечения во время родов, а с другой, увеличивает вероятность возникновения ВТЭ. Физиологическое течение беременности сопровождается повышением плазменных II, VII, VIII, IX, X, XII факторов коагуляции, фибриногена, фактора фон Виллебранда (vWF), а также маркеров образования тромбина (фрагмента протромбина F1+2, тромбин–антитромбиновых комплексов) [3]. При этом в наибольшей степени происходит возрастание уровня фибриногена, в то время как концентрация свободного белка S постепенно снижается, равно как и антикоагулянтный потенциал активированного протеина С [4]. На протяжении всей беременности по мере увеличения (в 5 раз) уровня ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (англ. plasminogen activator inhibitor type 1, PAI-1) наблюдается постепенное падение фибринолитической активности крови [5]. Вместе с тем преимущественно в III триместре ускоряется продукция плацентарного ингибитора активатора плазминогена 2-го типа (англ. plasminogen activator inhibitor type 2, PAI-2). Наконец, период беременности характеризуется увеличением объема циркулирующей крови и веностазом, который нарастает по мере увеличения диаметра емкостных сосудов и затруднения венозного возврата вследствие компрессии подвздошных и нижней полой вен растущей маткой [6]. Установлено, что только через 6 нед после родов скорость кровотока в венах нижних конечностей возвращается к норме [7].

Основные трудности ведения женщин с ВТЭ, ассоциированной с беременностью и послеродовым периодом, заключаются в отсутствии единой терапевтической стратегии, которая бы основывалась на доказательствах высокого уровня. В настоящее время существует явный дефицит научных знаний, связанных

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- Венозная тромбоэмболия (ВТЭ) является одной из основных причин материнской заболеваемости и смертности во время беременности и в послеродовом периоде. Риск тромботических событий значительно выше у беременных с индивидуальным анамнезом или семейной историей тромботических событий, а также наследственной или приобретенной тромбофилией.
- Препаратами выбора для профилактики и лечения ВТЭ у беременных являются низкомолекулярные гепарины (НМГ) с коррекцией дозировки по массе тела. В период лактации допускается переход с НМГ на варфарин.

Что нового дает статья?

- Приведены актуальные сведения, касающиеся различных вариантов лекарственной профилактики и лечения ВТЭ при беременности и в послеродовом периоде с учетом баланса риска и пользы от назначения антикоагулянтов.
- Продемонстрированы преимущества, недостатки и результаты применения современных инвазивных вмешательств в лечении осложненных форм ВТЭ у беременных.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- Представленная информация может послужить основой для выработки оптимальной стратегии как перинатальной профилактики, так и лечения ВТЭ с учетом индивидуальных особенностей беременных и текущих международных рекомендаций.
- Анализ литературных данных свидетельствует о необходимости проведения хорошо спланированных проспективных клинических исследований с целью сравнительной оценки различных алгоритмов ведения женщин с ВТЭ, ассоциированной с беременностью и послеродовым периодом.

Highlights

What is already known about this subject?

- Venous thromboembolism (VTE) is the major cause of maternal morbidity and mortality during pregnancy and the postpartum. The risk of developing thrombotic events is substantially higher in women with individual or familial history of thrombotic events as well as inherited or acquired thrombophilia.
- Weight-adjusted therapeutic dose low molecular weight heparins (LMWH) represent anticoagulant of choice for prevention and treatment of VTE during pregnancy. In lactation, it is applicable to switch from LMWH to warfarin.

What are the new findings?

- Current data on various options for pharmacological VTE management in pregnancy and postpartum period are presented by taking into account a balance between risks and benefits of using anticoagulants.
- The advantages, disadvantages and results of applying modern invasive interventions in the treatment of complicated forms of VTE in pregnant women are demonstrated.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- The data presented may serve as a basis for determining an optimal strategy for obstetric VTE management, taking into account the individual characteristics of women and current international guidelines.
- Literature analysis evidence about an urgent need to conduct well-designed prospective clinical studies for comparing diverse management strategies in women with VTE related to pregnancy and the postpartum period.

с длительностью тромбопрофилактики, оптимальным временем ее начала, режимами дозирования, а также перинатальной оценкой степени риска ВТЭ, в частности у женщин с семейным или индивидуальным анамнезом тромботических событий, различными вариантами тромбофилии или комбинацией указанных факторов. В то же время известные акушерские руководства изобилуют рекомендациями экспертного уровня, поэтому обладают низкой степенью доказательности и часто соответствуют классу 2С. С учетом малого количества проспективных клинических исследований, существенной вариабельности полученных данных и невысокой достоверности результатов, большинство вопросов, которые касаются антикоагулянтной терапии во время беременности, остаются по-прежнему без ответа. Указанные обстоятельства в значительной степени объясняют существующие национальные и региональные различия в подходах к назначению антикоагулянтов в перинатальном периоде.

Цель: провести анализ и систематизировать современные взгляды на факторы риска тромботических событий в период гестации, а также обсудить последние рекомендации по лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) при беременности и после родов с учетом баланса риска и пользы от назначения антикоагулянтов.

Материалы и методы / Materials and Methods

Библиографический поиск осуществляли в наукометрических базах данных РИНЦ, PubMed/MEDLINE, Embase. Критерии отбора литературы включали полнотекстовые научные публикации за последние 10 лет на русском и английском языках. Предпочтение отдавали рандомизированным клиническим исследованиям (РКИ), метаанализам, систематическим обзорам. При формулировке стратегии поиска доказательной информации применяли метод PICO (англ. P = Patient; I = Intervention; C = Comparison; O = Outcome) и ключевые термины «венозный тромбоз/venous thromboembolism» и «беременность/pregnancy» [8].

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Результаты / Results

Эпидемиология ВТЭ во время беременности / VTE epidemiology during pregnancy

Вероятность развития ВТЭ у беременных выше, чем у небеременных женщин того же возраста. В западноевропейских странах общая ежегодная заболеваемость ВТЭ составляет в среднем 1,2 на 10 тыс. женщин фертильного возраста, увеличиваясь до ~1–2 случаев на 1000 родов при уровне материнской смертности 1,1 на каждые 100 тыс. родоразрешений [5, 9]. За период с 2011 по 2013 гг. в США удельный вес летальных исходов, связанных с тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) у беременных, составил 9,2 % [1, 2]. В Российской Федерации смертность от тромбоэмболических осложнений колеблется от 1,5 до 2,7 на 10 тыс. родов и в структуре материнской смертности занимает 6–7-е место [10]. В общей популяции частота встречаемости ВТЭ во время беременности и в первые 6 нед после родов возрастает в 4 и 14–84 раз соответственно [5, 11]. По мнению ряда исследователей, вероятность возникновения ВТЭ в каждом из трех триместров беременности не имеет существенных различий, однако результаты датского когортного ретроспективного исследования свидетельствуют об экспоненциальном увеличении риска ВТЭ в антенатальном периоде [5, 12, 13]. Вместе с тем полученные данные требуют дальнейшего подтверждения, поскольку обнаружение бóльшей частоты встречаемости ВТЭ в III триместре может быть обусловлено ошибочной интерпретацией отека нижних конечностей, который часто является следствием компрессии вен беременной маткой. Искусственное прерывание беременности связано с двукратным повышением риска ВТЭ в сравнении с остальной популяцией женщин [14, 15].

Порядка 80 % случаев ВТЭ во время беременности представлены тромбозом глубоких вен (ТГВ), еще 20–25 % – легочной эмболией [5]. Более чем в 60 % наблюдений встречается проксимальная (подвздошно-бедренная) локализация ТГВ, при этом поражение левой нижней конечности наблюдается чаще всего, что вероятно обусловлено сдавлением левой подвздошной вены правой подвздошной артерией в месте их перекреста [13, 16]. Частота встречаемости ВТЭ и, в частности ТЭЛА, наиболее высокая в послеродовом периоде и строго сопряжена с проведением операции кесарева сечения [3, 13]. Тромбоз вен малого таза, который крайне редко возникает вне беременности, составляет ~10 % от всех случаев ТГВ в перинатальном периоде [5].

Перинатальные факторы риска ВТЭ / Ante- and postpartum risk factors of VTE

Наиболее распространенной причиной ВТЭ в общей популяции по-прежнему остается беременность [17]. Кроме того, существуют специфические факторы риска ВТЭ, присущие только гестационному периоду (**табл. 1**).

На беременных с тромбофилией и женщин, перенесших кесарево сечение, приходится наибольшее количество случаев тромботических событий – 40–50 % и 19–64 %, соответственно. Оперативное родоразрешение повышает вероятность развития ВТЭ в 2,7 раза по сравнению с естественными родами (95 % доверительный интервал (95 % ДИ) = 1,8–4,1); при этом важно отметить, что у оперированных пациенток чаще встречаются коморбидные состояния. Преэклампсия является дополнительным фактором риска ТГВ в послеродовом периоде (отношение шансов (ОШ) = 3,1; 95% ДИ = 1,8–5,3) [5, 18, 19].

ВТЭО в анамнезе свидетельствуют о высокой вероятности ВТЭ во время беременности [20]. Степень тромботического риска зависит от особенностей перенесенного ранее ТГВ: для спонтанного и спровоцированного – 3,6 и 1,1 % соответственно; для тромбоза, индуцированного приемом гормональных препаратов, – 6,4 % [18, 21]. Принимая во внимание потенциальные трудности, связанные с тромбофилией в части ведения беременности и длительности антикоагуляции, большинство современных руководств рассматривает необходимость тестирования всех беременных с анамнезом ВТЭ на антифосфолипидный синдром (АФС) и наследственные генетические дефекты, включая мутации генов фактора V Лейден (FVL) и протромбина G20210A (FII G20210A), дефицит антитромбина III (AT-III), протеинов C и S [22–24]. По сравнению с другими беременными, женщины с наследственной тромбофилией подвержены более высокому (15-кратному) риску гестационной ВТЭ, а абсолютный риск ТГВ и ТЭЛА на 10 тыс. беременностей составляет 146 и 43 случаев соответственно [3, 21]. У женщин без индивидуального анамнеза ВТЭ вероятность развития тромботических событий зависит от вида тромбофилии и семейной истории ВТЭ [25].

С семейным анамнезом связано четырехкратное увеличение риска ВТЭ даже при отсутствии подтвержденной тромбофилии [3]. С другой стороны, наследственная тромбофилия у беременных ассоциируется с повышенным риском ВТЭ как при гомозиготных мутациях FVL (ОШ = 34,4; 95 % ДИ = 9,9–120,1) и FII G20210A (ОШ = 26,4; 95 % ДИ = 1,2–559,3), так и при гетерозиготных дефектах FVL (ОШ = 8,3; 95 % ДИ = 5,4–12,7) и FII G20210A (ОШ = 6,8; 95 % ДИ = 2,5–18,8) (**табл. 2**) [3]. Сочетание нескольких гетерозиготных мутаций (в отличие от изолированных) сопряжено с более высоким индивидуальным риском ВТЭ – от 4,6 до 9,0 % (ОШ = 47; 95 % ДИ = 26–84; $p < 0,001$), который не зависит от семейного анамнеза и прямо коррелирует с возрастом беременных [26].

Дефицит эндогенных антикоагулянтов также повышает вероятность возникновения ВТЭ, хотя и в меньшей степени, чем наследственные тромбофилии [25].

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Таблица 1. Перинатальные факторы риска венозной тромбоэмболии [5].

Table 1. Perinatal risk factors for developing venous thromboembolism [5].

Факторы риска Risk factors	ОШ (95 % ДИ) OR (95 % CI)
Перинатальные (беременность + послеродовый период) ***Pregnancy (antepartum and postpartum combined)***	
Возраст > 35 лет Age > 35 years	1,3 (1,0–1,7)
Серповидно-клеточная анемия Sickle cell disease	6,7 (4,4–10,1)
Заболевания сердца Heart diseases	7,1 (6,2–8,3)
Варикозная болезнь Varicose vein disease	2,4 (1,04–5,4)
Системная красная волчанка Systemic lupus erythematosus	8,7 (5,8–13)
Сахарный диабет Diabetes mellitus	3,54 (1,13-11,0)
Венозный тромбоз в анамнезе Prior venous thrombosis	24,8 (17,1–36,0)
Антифосфолипидный синдром Antiphospholipid syndrome	15,8 (10,9–22,8)
Наследственная тромбофилия Inherited thrombophilia	Вариабельно (0,7–34,4)
Беременность / Antepartum	
Курение (> 10 сигарет/день) Smoking (> 10 cigarettes/day)	2,1 (1,3–3,4)
Незначительная прибавка в весе (< 7 кг) Mild weight gain (< 7 kg)	1,7 (1,1–2,6)
Индекс массы тела ≥ 25 кг/м^2 Body mass index ≥ 25 kg/m^2	1,8 (1,3–2,4)
Постельный режим Bed regime	7,7 (3,2–19,0)
Двойня Twins	2,6 (1,1–6,2)
Вспомогательные репродуктивные технологии Assisted reproduction techniques	4,3 (2,0–9,4)
Послеродовый период / Postpartum	
Курение (> 10 сигарет/день) Smoking (> 10 cigarettes/day)	3,4 (2,0–5,5)
Набор веса (> 21 кг) Weight gain (> 21 kg)	1,6 (1,1–2,6)
Индекс массы тела ≥ 25 кг/м^2 Body mass index ≥ 25 kg/m^2	2,4 (1,7–3,3)
Постельный режим Bed regime	10,8 (4,0–28,8)
Преждевременные роды Preterm delivery	2,4 (1,6–3,5)
Преэклампсия Preeclampsia	3,1 (1,8–5,3)
Задержка внутриутробного развития Intrauterine fetal growth retardation	3,8 (1,4–10,2)
Экстренное кесарево сечение Emergency cesarean section	2,7 (1,8–4,1)
Послеродовая инфекция Postpartum infection	20,2 (6,4–63,5)
Кесарево сечение + послеродовая инфекция Cesarean section + postpartum infection	6,2 (2,4–16,2)
Послеродовое кровотечение ≥ 1000 мл Postpartum bleeding ≥ 1000 ml	4,1 (2,3–7,3)
Кесарево сечение + послеродовое кровотечение ≥ 1000 мл Cesarean section + postpartum bleeding ≥ 1000 ml	12,0 (3,9–36,9)

Таблица 2. Относительный риск первого эпизода венозной тромбоэмболии в перинатальном периоде у беременных с наследственной тромбофилией [3, 5].

Table 2. Estimated relative risk of first pregnancy-associated venous thromboembolism with inherited thrombophilia [3, 5].

Вид генетического дефекта Type of genetic defect	ОШ (95 % ДИ) OR (95 % CI)
Мутация гена фактора V Лейден (гомозиготная) Factor V Leiden mutation (homozygous)	34,4 (9,9–120,1)
Мутация гена протромбина G20210A (гомозиготная) Prothrombin G20210A mutation (homozygous)	26,4 (1,2–559,3)
Мутация гена фактора V Лейден (гетерозиготная) Factor V Leiden mutation (heterozygous)	8,3 (5,4–12,7)
Мутация гена протромбина G20210A (гетерозиготная) Prothrombin G20210A mutation (heterozygous)	6,8 (2,5–18,8)
Дефицит антитромбина Antithrombin deficiency	4,7 (1,3–17,0)
Дефицит протеина C Protein C deficiency	4,8 (2,2–10,7)
Дефицит протеина S Protein S deficiency	3,2 (1,5–6,0)

Так, дефицит протеинов C, S и AT-III увеличивает относительный риск ВТЭ в 4,8 (95 % ДИ = 2,2–10,7), в 3,2 (95 % ДИ = 1,5–6,0) и в 4,7 (95 % ДИ = 1,3–17,0) раз соответственно (**табл. 2**) [3, 5]. При этом у беременных с семейным анамнезом вероятность возникновения ВТЭ прогрессивно нарастает [3]. Приобретенные тромбофилии, в первую очередь АФС, увеличивают перинатальный риск ВТЭ на 5–12 % [3, 27, 28].

По сравнению с общей популяцией беременных вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), сопровождаемые стимуляцией яичников, в 2–3 раза повышают риск ВТЭ [29]. Это связано с увеличением до супрафизиологических значений уровня эстрадиола, что приводит к гемоконцентрации и активации систем коагуляции и фибринолиза [3, 19]. Предположительно, дренирование эстроген-содержащей асцитической жидкости происходит по лимфатическим капиллярам в грудной проток и затем в левую подключичную вену, чем объясняется бóльшая частота встречаемости ВРТ-ассоциированного ТГВ верхних конечностей [29]. Наибольшее количество ВРТ-индуцированных тромботических событий наблюдается в I триместре гестации, при этом вероятность их развития в 5–10 раз выше, чем в остальной популяции беременных. В то же время во II и III триместрах такие различия отсутствуют [30]. Если в результате применения ВРТ зачатие не наступает, то риск ВТЭ остается на прежнем уровне [29].

Не менее чем у 8 % женщин, прошедших программу ВРТ, развивается синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) [30]. В указанной группе пациенток вероятность возникновения ВТЭ в I триместре беременности возрастает в 100 раз; при этом после постановки

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

диагноза тромботическое событие у них случается намного раньше – в среднем через 18 дней при СГЯ vs. 57 дней без СГЯ [19, 29]. Вместе с тем у беременных с анамнезом ВТЭ или тромбофилией влияние ВРТ на частоту тромбоэмболических осложнений остается неизученным.

Перинатальная профилактика ВТЭ / Ante- and postpartum VTE prevention

Несмотря на подтвержденную взаимосвязь между ВТЭ и гестацией, далеко не у всех беременных фармакологическая тромбопрофилактика может быть обоснована, в первую очередь с точки зрения безопасности [20]. Как известно, назначение антикоагулянтов связано с увеличением (до ~2 %) количества акушерских геморрагических осложнений, равно как и случаев гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ) и остеопороза [1, 3, 7, 31, 32]. Проникая через плаценту, варфарин становится причиной выкидышей, врожденных аномалий, фетальных и плацентарных кровотечений, поздних неврологических нарушений, что по номенклатуре FDA (англ. US Food and Drug Administration, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) позволяет отнести антагонисты витамина K (АВК) к категории D (**табл. 3**) [3, 7, 33, 34]. Фондапаринукс и некоторые прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), включая апиксабан и ривароксабан, также проникают через плаценту, однако их влияние на плод остается недостаточно изученным [35–38]. Именно поэтому ПОАК не являются рекомендуемой опцией в период беременности [20, 36]. Нефракционированный гепарин (НФГ) и низкомолекулярные гепарины (НМГ) обладают более предпочтительным профилем безопасности, однако необходимость инъекционного и часто двукратного ежедневного введения препаратов создает определенные неудобства и увеличивает финансовые затраты на лечение [25]. Кроме того, вероятность начала преждевременных родов, потребность в эпидуральной катетеризации и экстренном кесаревом сечении ограничивают применение НМГ на поздних сроках гестации [7, 20]. С другой стороны, в послеродовом периоде становится меньше факторов, лимитирующих профилактическую антикоагуляцию НМГ, а также появляется возможность использования с этой целью АВК. Таким образом, показания к назначению тромбопрофилактики у беременных должны основываться на оценке индивидуального риска ВТЭ и учитывать сроки гестации [3].

До настоящего времени не проводилось прямое сравнение профилактического применения НМГ и НФГ у беременных; однако результаты исследований, полученные в общей популяции, свидетельствуют о сопоставимом профиле эффективности и безопасности обоих препаратов [3]. Низкомолекулярные гепарины характеризуются более предсказуемым действием и меньшим количеством случаев ГИТ (< 0,1 %) и остеопороза, в то время как использование НФГ предпочтительно у пациентов с почечной дисфункцией – со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин, а также в ситуациях, требующих быстрой инактивации антикоагулянта (например, перед экстренной операцией или родами) [13, 39]. Профилактическое применение НФГ во время беременности предполагает подкожное введение препарата каждые 12 ч (**табл. 4**). Традиционно с этой целью применяется стандартная доза препарата, равная 5000 ЕД; однако существует мнение, что по мере увеличения сроков гестации она может оказаться недостаточной. В связи с этим многие авторы рекомендуют следовать по пути увеличения дозировки НФГ от триместра к триместру: 5000–7500 ЕД в I триместре, 7500–10000 ЕД во II и 10000 ЕД в III [3, 7]. Напротив, в отношении выбора оптималь-

Таблица 3. Сводные данные о безопасности применения антикоагулянтов во время беременности и лактации [34].

Table 3. Summary data on anticoagulant safety used in pregnancy and lactation [34].

Антикоагулянт Anticoagulant	Безопасен во время беременности Safe during pregnancy	Безопасен во время лактации Safe during lactation	Комментарий Evidence based summary
Гепарины Heparins	Да Yes	Да Yes	Не проникает через плаценту; данные получены из многочисленных обсервационных исследований No placenta penetration; safety data obtained from multiple observational studies
Антагонисты витамина K Vitamin K antagonists	Нет No	Да Yes	Проникает через плаценту; может вызывать в 2–5 % эмбриопатию (на 6–12 неделях гестации), фетальные кровотечения и когнитивные расстройства Placenta penetration; may cause coumadin embryopathy (used between week 6 and 12 of gestation), fetal bleeding and neurodevelopmental deficits
Прямые оральные антикоагулянты Direct oralanti coagulants	Нет No	Нет No	Проникают через плаценту; перинатальные эффекты не изучены Placenta penetration; perinatal effects not examined
Данапароид Danaparoid	Да Yes	Да Yes	Не проникает через плаценту No placenta penetration
Фондапаринукс Fondaparinux	Вероятно, да Probably yes	Да Yes	Частично проникает через плаценту; недостаточно сведений о влиянии на плод Partial placenta penetration; limited data on fetal effects

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Таблица 4. Профилактический и терапевтический подходы к назначению антикоагулянтов [3, 33].

Table 4. Prophylactic and therapeutic anticoagulant dosing strategies [3, 33].

Лекарственное средство Drug	Режим дозирования / Dosing strategy		
	Профилактический Prophylactic	Промежуточный Intermediate	Лечебный Therapeutic
НМГ подкожно LMWH subcutaneously			
Эноксапарин Enoxaparin	40 мг/сут 40 mg qd	40 мг дважды/сут 40 mg BID	1 мг/кг дважды/сут или 1,5 мг/кг/сут 1 mg/kg BID or 1.5 mg/kg qd
Дальтепарин Dalteparin	5000 ЕД/сут 5,000 U qd	5000 ЕД дважды/сут 5,000 U BID	200 ЕД/кг/сут или 100 ЕД/кг дважды/сут 200 U/kg qd or 100 U/kg BID
Тинзапарин Tinzaparin	4500 ЕД/сут 4,500 U qd	10000 ЕД/сут 10,000 U qd	175 ЕД/кг/сут 175 U/kg qd
Надропарин Nadroparin	2850 ЕД/сут 2,850 U qd	–	85 ЕД/кг дважды/сут или 171 ЕД/кг/сут 85 U/kg BID or 171 U/kg qd
НФГ подкожно UFH subcutaneously	5000–10000 ЕД 2 раза/сут 5,000–10,000 U BID	5000–7500 ЕД 3 раза/сут 5,000–7,500 U TID	17500 ЕД/дважды/сутки с целевым уровнем анти-Ха 0,3–0,7 МЕ/мл 17,500 U BID for target level of anti-xa 0.3–0.7 IU/ml
НФГ внутривенно UFH intravenously	–	–	80 ЕД/кг болюсно, затем 18 ЕД/кг/час; титрация под контролем анти-Ха (0,3–0,7 МЕ/мл) 80 U/kg bolus, then 18 U/kg/h; titration controlled with anti-Xa (0.3–0.7 IU/ml)
Фондапаринукс подкожно Fondaparinux subcutaneously	2,5 мг/сут 2.5 mg qd	–	5 мг/сут (< 50 кг), 7,5 мг (50–100 кг), 10 мг (> 100 кг) 5 mg qd (weight < 50 kg), 7.5 mg (50–100 kg), 10 mg (> 100 kg)

Примечание: *НМГ – низкомолекулярный гепарин; НФГ – нефракционированный гепарин.*

Note: *LMWH – low molecular weight heparin; UFH – unfractionated heparin; BID – twice daily; TID – three times daily; qd – every day; q12h – every 12 h.*

ного режима дозирования НМГ на сегодняшний день отсутствует единая точка зрения. Предлагаемые опции включают подкожное введение фиксированной профилактической (например, 40 мг/сут фраксипарина) или промежуточной (выше профилактической, но ниже терапевтической) доз НМГ, а также подбор дозировки с учетом массы тела (0,5 мг/кг 2 раза в сутки). Сравнительное рандомизированное исследование не выявило значимых различий в уровне венозных тромботических событий и больших кровотечений на фоне применения профилактических или подобранных по весу доз эноксапарина у пациенток с ожирением (с индексом массы тела ≥ 35 кг/м^2) после кесарева сечения [40]. Другие, не рандомизированные исследования также не выявили различий в эффективности и безопасности между перечисленными выше режимами дозирования НМГ [41, 42]. Принимая во внимание более высокую стоимость применения НМГ в дозах, превышающих профилактические, а также анестезиологические рекомендации в части увеличения интервала с 12 до 24 ч между последним введением бóльшей дозы НМГ и постановкой эпидурального катетера, Американское общество гематологов (англ. American Society of Hematology, ASH) и Королевская коллегия акушеров-гинекологов (англ. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, RCOG) отдают предпочтение профилактическим дозам НМГ [43, 44]. С целью более безопасного проведения нейроаксиальной анестезии на сроках гестации от 36 до 37 нед некоторые специалисты рассматривают переход с НМГ на двукратное введение НФГ [23, 45]. С другой стороны, Американская коллегия торакальных врачей (англ. American College of Chest Physicians, ACCP) и Американская коллегия акушеров-гинекологов (англ. American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) допускают применение как профилактических, так и промежуточных доз НМГ [23, 46]. В ближайшее время ожидается публикация результатов открытого многоцентрового РКИ Highlow (NCT01828697; clinicaltrials.gov), в котором авторы сравнивают профилактические и подобранные по весу дозы НМГ у беременных с анамнезом ВТЭ [47].

Большинство геморрагических осложнений во время родов не связаны с отделением плаценты, поскольку обструкция кровоточащих сосудов матки достигается посредством сокращений миометрия, а не вследствие активации коагуляционного каскада, который блокируют антикоагулянты. Напротив, кровотечения из разрывов мягких тканей, связанные с тяжелыми или травматическими родами, могут быть индуцированы или усилены антикоагулянтной терапией [3]. Профилактическое введение НМГ можно возобновить через 4–12 ч после родов и через 4 ч после извлечения эпидурального катетера [48]. Длительность профилактической антикоагуляции в послеродовом периоде, как правило, составляет 6 нед, после чего возможна ее отмена, поскольку в дальнейшем абсолютный риск ВТЭ снижается до < 1/10000 [49].

При полном отсутствии или наличии только одного фактора риска ВТЭ (за исключением ВТЭ в анамнезе и подтвержденной тромбофилии) большинство беременных и рожениц не нуждаются в назначении профилактической антикоагуляции [3, 5, 20]. Значительная часть индивидуальных факторов риска ВТЭ связана с низкой (< 1 %) вероятностью развития

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

тромботических событий, в то время как степень влияния совокупности таких факторов изучена недостаточно. С целью оценки риска ВТЭ в послеродовом периоде было разработано несколько прогностических моделей, однако ни одна из них не прошла проспективной валидации [30, 50–52]. С другой стороны, подтвердившие свою прогностическую значимость оценочные шкалы Caprini и Padua создавались для пациентов хирургического или терапевтического профилей и не учитывают акушерские факторы риска ВТЭ [53]. Необходимо отметить, что с учетом баланса «вред/польза» перинатальная гепаринопрофилактика у пациенток с низким риском ВТЭ является скорее нежелательной [20]. Также нельзя забывать, что беременность – продолжительный по времени процесс, и степень риска ВТЭ может изменяться в течение всего гравидарного периода [54].

Невзирая на наличие прямой корреляции между беременностью и ВТЭ, на сегодняшний день отсутствуют убедительные данные в пользу широкого применения профилактической антикоагуляции [20]. Вместе с тем у женщин с анамнезом ВТЭ и/или тромбофилией беременность существенно изменяет профиль исходного риска ВТЭ, что обосновывает показания к назначению фармакологической тромбопрофилактики [10]. При этом вариант антикоагуляции зависит от сроков гестации: в антенатальном периоде наиболее предпочтительны НМГ, в то время как после родов возможно использование как НМГ, так и АВК с уровнем значений международного нормализованного отношения (МНО) от 2,0 до 3,0. Впрочем, выбор указанного диапазона МНО базируется только на мнении экспертов и не имеет подтверждения в рандомизированных испытаниях [46].

Прием ПОАК не рекомендован в период лактации, однако последнее руководство ACOG допускает их назначение в послеродовом периоде с профилактической целью при условии отказа от грудного вскармливания [20, 23]. В нескольких предыдущих сообщениях были продемонстрированы определенные преимущества применения низких доз ацетилсалициловой кислоты, в том числе во время беременности и в раннем постнатальном периоде [55, 56]. Пилотное исследование PARTUM (Postpartum Aspirin to Reduce Thromboembolism Undue Morbidity) позволит определить целесообразность проведения многоцентрового плацебо-контролируемого РКИ, в котором запланировано изучение эффективности низких доз ацетилсалициловой кислоты в предупреждении тромботических осложнений у рожениц с умеренным риском ВТЭ (NCT04153760, clinicaltrials.gov). Применение механической тромбопрофилактики у беременных (компрессионного трикотажа или прерывистой пневмокомпрессии) обосновано при наличии противопоказаний к антикоагуляции или в качестве дополнения к ней при высоком риске ВТЭ [10, 20, 34, 46].

Как было показано, у беременных с анамнезом ВТЭ профилактическая антикоагуляция на ~75 % снижает частоту рецидивов ВТЭ в антенатальном (до 0,9–2,8 %) и послеродовом (до 1,7 %) периодах, при этом не отмечается существенного увеличения количества больших кровотечений, остеопении, остеопоротических переломов и ГИТ [3, 20]. Предположительно, беременные с анамнезом тромботических событий, возникших на фоне гестации или приема оральных контрацептивов, имеют более высокую вероятность рецидива ВТЭ, нежели женщины, некогда перенесшие неспровоцированный или несвязанный с гормонотерапией тромбоз [3]. Однако большинство сведений в акушерских рекомендациях, которые касаются взаимосвязи между видом перенесенного ранее тромбоза и вероятностью его рецидива, были заимствованы из ортопедической практики [20, 56]. Так, в одном из руководств постулируется необходимость фармакологической тромбопрофилактики в послеродовом периоде у всех женщин с анамнезом ТГВ независимо от его этиологии [34].

Наиболее значительное снижение (до 47 случаев на 1000) риска ВТЭ на фоне профилактики наблюдается у беременных с сочетанием семейного анамнеза ВТЭ и гомозиготной мутации FVL или FII G20210A. В группе женщин без семейной истории ВТЭ или с вариантами гетерозиготных мутаций риск ВТЭ уменьшается на 13 и 10 случаев на каждую 1000 беременностей соответственно. У пациенток с положительным семейным анамнезом ВТЭ и дефицитом AT-III, белка C или S профилактическая антикоагуляция позволяет снизить число ВТЭ на 13 случаев на 1000 наблюдений [46].

Беременным с тромбофилией и анамнезом ВТЭ профилактическая антикоагуляция показана как в антенатальном, так и в послеродовом периоде [10]. У пациенток с тромбофилией и без анамнеза ВТЭ показания к назначению перинатальной тромбопрофилактики зависят от вида генетического дефекта и семейной истории ВТЭ. Соответствующие рекомендации, разработанные ASH, ACOG и ACCP, изложены в **таблице 5** [23, 43, 46].

У пациенток с АФС и повторяющимися прерываниями беременности профилактическое назначение низких доз ацетилсалициловой кислоты в сочетании с гепарином в антенатальном периоде позволяет сократить количество выкидышей на ~50 % [27, 28]. Всем беременным с тромбофилией и наличием показаний к антикоагуляции тромбопрофилактику следует инициировать в начале I триместра и завершать не раньше, чем через 6 нед после родов [10, 28]. Важно отметить, что пациентки с дефицитом протеина C или S, принимающие варфарин, подвержены риску сравнительного редкого осложнения – некроза кожи [3, 25].

Для женщин, вступающих в программу ВРТ, не выработана единая стратегия профилактики ВТЭ, что

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

2021 • Vol. 15 • № 5 Obstetrics, Gynecology and Reproduction

Таблица 5. Рекомендации ASH, ACOG и ACCP по профилактике венозных тромботических осложнений в перинатальном периоде [23, 43, 46].

Table 5. Society guideline recommendations for prophylaxis of venous thrombotic complications in antepartum and postpartum periods [23, 43, 46].

До родов Antepartum	Мутация FV Leiden FV Leiden mutation				Мутация G20210A в гене протромбина Prothrombin gene G20210A mutation				Дефицит антитромбина Antithrombin deficiency		Дефицит протеинов C/S Protein C/S deficiency		Сочетание тромбофилий Combined thrombophilias		АФС APS	
	Гетеро Hetero		Гомо Homo		Гетеро Hetero		Гомо Homo									
	+CA +FHx	–CA –FHx	+CA +FHx	–CA –FHx	+CA +FHx	–CA –FHx	+CA +FHx	–CA –FHx	+CA +FHx	–CA –FHx	+CA +FHx	–CA –FHx	+CA +FHx	–CA –FHx	+CA +FHx	–CA –FHx
ASH																
ACOG																
ACCP																

После родов Postpartum	Мутация FV Leiden FV Leiden mutation				Мутация G20210A в гене протромбина Prothrombin gene G20210A mutation				Дефицит антитромбина Antithrombin deficiency		Дефицит протеинов C/S Protein C/S deficiency		Сочетание тромбофилий Combined thrombophilias		АФС APS	
	Гетеро Hetero		Гомо Homo		Гетеро Hetero		Гомо Homo									
	+CA +FHx	–CA –FHx	+CA +FHx	–CA –FHx	+CA +FHx	–CA –FHx	+CA +FHx	–CA –FHx	+CA +FHx	–CA –FHx	+CA +FHx	–CA –FHx	+CA +FHx	–CA –FHx	+CA +FHx	–CA –FHx
ASH																
ACOG																
ACCP																

Примечание: *CA – семейный анамнез венозной тромбоэмболии; АФС – антифосфолипидный синдром; ASH – Американское общество гематологов; ACOG – Американская коллегия акушеров-гинекологов; ACCP – Американская коллегия торакальных врачей.*
Зеленый цвет – профилактика обязательна; желтый – профилактика желательна или наблюдение; красный – профилактика не требуется; синий – сведения недостаточны или отсутствуют.

Note: *FHx – family history of venous thromboembolism; APS – antiphospholipid syndrome; ASH – American Society of Hematology; ACOG – American College of Obstetricians and Gynecologists; ACCP – American College of Chest Physicians.*
Highlighted in: green – obligatory prophylaxis; yellow – advised prophylaxis or close patient monitoring; red – no prophylaxis; dark blue –insufficient/no data.

связано со значительной разнородностью проведенных исследований как в отношении режима дозирования антикоагулянтов, так и в части выбора «оптимального» препарата. Поэтому в указанной когорте пациенток не рекомендуется проведение рутинной тромбопрофилактики. Как было показано, применение НМГ (± ацетилсалициловой кислоты) у женщин с ВРТ сопровождалось статистически незначимой тенденцией в сторону снижения частоты ВТЭ [19]. Назначение НМГ или ацетилсалициловой кислоты не сопровождалось улучшением результатов ВРТ, а именно, увеличением количества успешных зачатий [57–60]. С другой стороны, выявление у беременных СГЯ является основанием для назначения профилактической антикоагуляции (предпочтительно НМГ) в I триместре, поскольку риск ВТЭ в этот период гестации возрастает многократно [10, 19, 29]. Так, некоторые авторы рекомендуют применять с этой целью 5000 ЕД/сут дальтепарина натрия [30, 61].

У пациенток с ВТЭ в анамнезе или тромбофилией степень влияния ВРТ на частоту тромботических осложнений досконально не изучена. В то же время в одной из публикаций сообщается об отсутствии дополнительного риска ВТЭ на фоне ВРТ у женщин с мутацией генов FVL и FII G20210A [62]. Поэтому показания для тромбопрофилактики в подобных ситуациях должны определяться в первую очередь вероятностью ВТЭ, ассоциированной с анамнезом ВТЭ и/или тромбофилией [29, 30].

Лечение ВТЭ у беременных / VTE management in pregnant women

В основе лечения всех беременных с ВТЭ должна лежать системная антикоагулянтная терапия [10]. Для пациенток, которым противопоказана антикоагуляция, в качестве альтернативного подхода можно рассмотреть имплантацию кава-фильтра. В большинстве случаев выявление острого ТГВ и ТЭЛА у беременных является показанием для госпитализации и стационарного лечения [13, 33, 63].

Антикоагулянтная терапия / Anticoagulant therapy

С позиций доказательной медицины препаратами выбора для лечения ВТЭ у беременных являются НМГ и НФГ [7, 10, 20]. Указанные антикоагулянты достоверно снижают уровень летальности и рецидивов ВТЭ [3, 63]. Сравнительный анализ результатов лечения НФГ и НМГ в общей популяции пациентов обнаружил сопоставимую эффективность последних в части снижения рецидивов ВТЭ и аналогичный риск кровотечений от всех причин и в то же время более значимое уменьшение количества тромботических событий, больших геморрагических осложнений и летальных исходов [64, 65]. Поскольку НМГ

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

не проникают через плаценту, отсутствует риск фетальных кровотечений и тератогенеза (**табл. 3**) [7, 13, 20, 34]. Учитывая приведенные данные, представляется, что НМГ являются наилучшей опцией для терапевтической антикоагуляции у беременных при СКФ > 30 мл/мин [3]. В случаях снижения СКФ < 30 мл/мин предпочтение следует отдавать НФГ [7]. У пациенток с ГИТ и гиперчувствительностью к гепаринам руководства ACOG, RCOG, ACCP и ASH рекомендуют применение данапароида натрия* [23, 43, 44, 46]. Необходимо отметить, что в ряде стран указанное лекарственное средство не имеет регистрации, поэтому в качестве альтернативы допустимо назначение фондапаринукса [13]. При этом следует принимать во внимание отсутствие сведений, связанных с возможностью трансплацентарного переноса препарата и его влияния на плод (**табл. 3**) [7, 34, 66]. Кроме того, данапароиду натрия и фондапаринуксу присущи более длительные периоды полувыведения – ~24 и 15–20 ч соответственно [33].

Лечебные режимы дозирования НФГ и НМГ представлены в **таблице 4** [3, 33]. Стартовая терапия НФГ чаще всего предполагает продленную внутривенную инфузию с последующим переходом на подкожное введение НФГ дважды в сутки под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) [13]. Другой вариант предусматривает начало лечения сразу с подкожного двукратного введения НФГ с коррекцией дозы по уровню анти-Ха активности или АЧТВ [7]. Данные, касающиеся выбора наилучшей стратегии при назначении НМГ беременным, весьма ограничены, поэтому большинство рекомендаций были заимствованы из других, «не акушерских» исследований [20]. Вместе с тем следует понимать, что фармакокинетика НМГ в период гестации по сравнению с остальной популяцией пациентов имеет существенные отличия: например, у беременных возрастает СКФ, увеличивается и перераспределяется объем циркулирующей крови [33].

В одном из РКИ, сравнивающих одно- и двукратный режимы введения НМГ пациентам с ВТЭ и без беременности, различия в частоте рецидивов тромботических и геморрагических событий отсутствовали [67]. Аналогичным образом несколько небольших наблюдательных исследований не выявили значимых различий по уровню кровотечений в обеих группах беременных [3, 33]. Однако порядка 74–91 % пациентов на фоне лечения НМГ имеют субтерапевтические значения анти-Ха активности, и для достижения целевых показателей часто требуется увеличение дозы НМГ на 10–20 %. Вместе с тем обсервационные исследования не обнаружили каких-либо преимуществ рутинного мониторинга анти-Ха активности [3, 13, 20, 33, 68]. Так, в крупной (n > 35000) одноцентровой серии клинических наблюдений сравнивали режимы дозирования НМГ с коррекцией дозы по уровню анти-Ха активности (с целевыми значениями 0,5–1,0 МЕ/мл) и по массе тела (тинзапарин 175 МЕ/кг/сут) [67]. В результате статистически значимых различий между группами как по частоте геморрагических событий, так и по количеству рецидивов ВТЭ обнаружено не было. Тем не менее с целью достижения терапевтического диапазона мониторинг анти-Ха активности может быть полезен для пациентов с почечной дисфункцией, а также с дефицитом массы тела (< 50 кг) или ожирением (> 100 кг) [33, 69].

По мере приближения родов допускается переход с однократного на двукратный режим дозирования НМГ или на введение НФГ, что позволяет уменьшить период полувыведения антикоагулянта и тем самым обеспечить более безопасное родоразрешение и проведение нейроаксиальной анестезии [13, 70]. При поступлении роженицы в стационар возможна отмена НМГ и начало непрерывной внутривенной инфузии НФГ за ≥ 36 ч до родов, при этом с целью нормализации уровня АЧТВ или анти-Ха активности за 4–6 ч до родоразрешения введение НФГ следует прекратить. В том случае если женщина продолжает лечение НМГ, последнее введение препарата следует осуществлять за 24 ч до запланированных родов [20, 70]. Как показало одноцентровое ретроспективное исследование 88 беременных, которых к 37-й неделе гестации переводили с однократного на двукратный весозависимый режим дозирования НМГ, вероятность послеродового кровотечения (> 500 мл) была выше в группе женщин со спонтанными родами и «экстренной» (< 24 ч) отменой НМГ (ОШ = 1,9; 95 % ДИ = 0,6–5,8; p = 0,29) [41]. В другом исследовании объем кровопотери составил 500–1000 мл и > 1000 мл у 13,5 и 0,4 % женщин соответственно, которым последняя инъекция НМГ осуществлялась за ~12,9 ч до родов [71]. При этом случаев фатальных кровотечений отмечено не было, однако у 3,4 % пациенток с тяжелой кровопотерей потребовалась гемотрансфузия.

В послеродовом периоде лечение НФГ или НМГ можно возобновить через 24 ч после извлечения эпидурального катетера, через 6–12 ч после вагинальных родов и 12–24 ч после кесарева сечения, учитывая при этом геморрагические риски [7, 11, 33, 64]. Поскольку пик венозных тромботических осложнений приходится на первые 2–3 нед послеродового периода, в большинстве руководств рекомендуемый срок терапевтической антикоагуляции после родов составляет 6 нед, а ее общая продолжительность должна быть не менее 3 мес [3, 20, 25]. Необходимость продления (> 3 мес) антикоагулянтной терапии определяется индивидуально и зависит, как правило, от основной причины,

*Данапароид не зарегистрирован на территории Российской Федерации.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

вызвавшей ВТЭ, и сохранения резидуальной обструкции подвздошной и/или бедренной вен [20, 33, 63, 64].

В послеродовом периоде кормящие матери могут или возобновить использование прежнего антикоагулянта (НМГ или НФГ) или перейти на прием варфарина (при МНО = 2,0–3,0) или фондапаринукса [7, 34, 63]. Несмотря на некоторый дефицит сведений, касающихся влияния различных вариантов лечения на частоту неонатальных кровотечений, обсервационные исследования продемонстрировали безопасность перечисленных выше антикоагулянтов с неопределяемой или крайне низкой концентрацией в грудном молоке [3, 7]. В связи с отсутствием серьезной доказательной базы относительно безопасности и эффективности ПОАК в перинатальном периоде их применение у беременных и кормящих женщин противопоказано [7, 13, 72, 73]. Если женщина не планирует грудное вскармливание, антикоагуляцию НМГ можно заменить ПОАК. При выявлении незапланированной беременности на фоне лечения ПОАК рекомендуется немедленный переход на НМГ [38]. В то же время факт приема ПОАК не является медицинским основанием для прерывания беременности [74]. Все случаи применения ПОАК у беременных должны фиксироваться в едином регистре Международного общества специалистов по тромбозу и гемостазу (англ. International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH) [74].

Имплантация кава-фильтра / Cava-filter implantation

Для пациенток с рецидивирующей ВТЭ на фоне терапевтической антикоагуляции или при наличии абсолютных противопоказаний к ней допустимой опцией является имплантация временного кава-фильтра [3]. Процедура чаще всего выполняется под рентгеноскопическим контролем; при этом, по мнению экспертов Международной комиссии по радиологической защите, лучевое воздействие на плод является незначительным [76]. В настоящее время отсутствует актуальная информация об использовании у беременных внутрисосудистой ультрасонографии, однако в перспективе она позволит исключить риск радиационного облучения. Доставка кава-фильтров может осуществляться через трансюгулярный или бедренный доступы без существенных отличий по профилю безопасности, техническому исполнению и влиянию на течение беременности [77].

Как показал последний систематический обзор, имплантация кава-фильтра не оказывала влияния на показатели внутриутробной заболеваемости и смертности, однако была сопряжена с материнской заболеваемостью на уровне 8,8–11,3 % [77, 78]. Осложнения, непосредственно связанные с вмешательством, включали угрожающие преждевременные роды, забрюшинную гематому и транзиторный отек нижних конечностей. В доступной литературе встречаются сообщения о перфорации нижней полой вены, смещении, разломе конструкции, наклоне и миграции кава-фильтров, что может быть связано со значительной дилатацией вен в родах, сокращениями миометрия и изменением диаметра устройства до и после родов [3, 13, 54, 70, 77]. Предвидя подобные осложнения, у беременных с имплантированным кава-фильтром предпочтение следует отдавать оперативному родоразрешению. В любом случае решение о его установке должно быть взвешенным и всегда требует индивидуального подхода [33].

Современные инвазивные технологии / Modern medical invasive technologies

Применение катетер-направленного тромболизиса или тромбэктомии следует рассматривать у пациенток с проксимальным ТГВ, который угрожает жизнеспособности конечности и манифестирует в виде белой или синей болевой флегмазии [10]. Лечение потенциально фатальной массивной ТЭЛА (с падением систолического артериального давления < 90 мм рт. ст. в течение не менее 15 мин или необходимостью инотропной поддержки) часто требует использования инвазивных технологий – системного или катетер-направленного тромболизиса, хирургической тромбэктомии, транскатетерной эмболэктомии или экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) [34, 79]. В некоторых случаях применение таких вмешательств может быть оправдано при субмассивной ТЭЛА (без гипотензии, но с дисфункцией правого желудочка (ПЖ) или повреждением миокарда) [79].

Катетер-направленный тромболизис / Catheter-directed thrombolysis

Катетер-направленный тромболизис (КНТ) относится к нехирургическим чрескожным вмешательствам с целевой доставкой литического агента к тромбированному сегменту вены под рентгеноскопическим контролем. В небольшом когортном исследовании у 9 из 11 беременных с ТГВ, перенесших фармакомеханический КНТ, наблюдалось практически полное (> 90 %) растворение тромботических масс, отсутствие серьезных осложнений во время вмешательства и посттромботического синдрома на протяжении 20-месячного периода наблюдения [80]. Несмотря на то что большинство пациенток предпочли прерывание беременности, у 3 из 11 женщин гестация закончилась срочными родами. В другом исследовании у всех 11 пациенток с илиофеморальным ТГВ после КНТ и/или фармакомеханического тромболизиса наблюдалось полное или практически полное восстановление просвета вены с сохранением беременности [80]. Дозы облучения варьировали, однако небольшие серии наблюдений указали на превышение максимально допустимой лучевой нагрузки, связанной с риском воз-

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

никновения пороков развития [80, 81]. Поэтому КНТ следует рассматривать только в качестве резервного метода лечения: его применение не рекомендуется в I триместре беременности и может быть обосновано во II и III триместрах при неэффективности рутинной терапии и состояниях, связанных с угрозой для жизни или потери конечности [69, 80, 81].

Как было показано, у пациентов с ТЭЛА локальный тромболизис по сравнению с антикоагулянтной терапией быстрее и более значительно снижал нагрузку на ПЖ. Вместе с тем отдаленные результаты обсервационных исследований, которые, однако, не включали беременных, не выявили преимуществ КНТ в части восстановления функционального резерва ПЖ и уровня летальности. Кроме того, применение КНТ при легочной эмболии было связано с бóльшей частотой геморрагических осложнений [82–84]. В одной серии наблюдений была продемонстрирована эффективность КНТ тканевым активатором плазминогена у беременных пациенток с ТЭЛА и нестабильной гемодинамикой [85].

Системный тромболизис / Systemic thrombolysis

Системный тромболизис предполагает внутривенное введение альтеплазы или тенектеплазы, которые вызывают гидролиз молекул фибрина [3]. Указанные препараты вне зависимости от режима дозирования способны быстро нормализовать гемодинамику и купировать симптомы, а также улучшить показатели выживаемости и сократить количество рецидивов ТЭЛА [86]. В то же время, несмотря на отмеченные преимущества системного тромболизиса, в одном из метаанализов и систематическом обзоре имеются сведения о существенном увеличении риска больших кровотечений (ОШ = 2,91; 95 % ДИ = 1,95–4,36) и интракраниальных или фатальных геморрагических осложнений (ОШ = 3,18; 95 % ДИ = 1,25–8,11) [79, 86].

Известно, что во время беременности альтеплаза проникает через плаценту лишь в небольших количествах, которые не способны индуцировать развитие фетальной коагулопатии [3]. Как продемонстрировал систематический обзор исследований, связанных с применением системного тромболизиса в перинатальном периоде, уровень материнской выживаемости достигал 94 % (95 % ДИ = 86–98 %); однако при этом до 28,4 % (95 % ДИ: = 19–40 %) возрастал риск больших акушерских кровотечений – преимущественно влагалищных после естественных родов и внутрибрюшных после кесарева сечения [86, 87]. Общий уровень внутриутробной и неонатальной смертности до начала, в процессе или вскоре после завершения системного тромболизиса составил 12 %, в то время как у 35,1 % женщин, перенесших процедуру, беременность завершилась преждевременными родами [87]. Временные рамки указанных событий позволяют предположить, что гибель плода могла быть обусловлена ТЭЛА-ассоциированными гемодинамическими нарушениями, а не тромболитической терапией.

Другие инвазивные технологии / Other invasive technologies

Чрескожная тромбэктомия (тромбоаспирация, катетерная фрагментация тромба или реолитическая тромбэктомия), хирургическая эмболэктомия и ЭКМО являются вспомогательными методами лечения пациентов с субмассивной или массивной ТЭЛА, у которых тромболитическая терапия оказалась неэффективной или была противопоказана [33]. В серии наблюдений, которая включала 7 беременных после чрескожной тромбэктомии, уровень выживаемости женщин составил 86,1 % (95 % ДИ = 71–95 %), больших кровотечений – 20 % (95 % ДИ = 1–72 %) и смерти плода – 25 % (95 % ДИ = 1–81%) [87]. Хирургическая эмболэктомия может гарантировать хорошие результаты, однако в силу отсутствия необходимого опыта и должного оснащения стационаров часто невыполнима. Результаты применения ЭКМО у беременных ограничиваются в основном случаями респираторного дистресс-синдрома и несколькими наблюдениями, связанными с массивной ТЭЛА. Предварительные данные свидетельствуют о хороших показателях выживаемости и низком уровне больших кровотечений [87–89].

Заключение / Conclusion

Венозные тромбоэмболические осложнения являются ведущей причиной материнской заболеваемости и смертности. Наблюдаемые в период гестации патофизиологические сдвиги формируют в организме женщины протромботический статус, который, с одной стороны, повышает исходный риск тромботических событий, а с другой, служит основанием для тщательной стратификации беременных, нуждающихся в тромбопрофилактике. После верификации диагноза выбор антикоагулянта для лечения ВТЭ определяется сроком гестации и степенью риска перинатальных осложнений со стороны матери и плода. Современные инвазивные технологии часто позволяют сохранить жизнь беременным, однако сопряжены с повышенным риском фетальной заболеваемости и смертности. Ведение беременных с ВТЭО является непростой задачей, эффективное решение которой предполагает дифференцированный подход с учетом актуальных рекомендаций и индивидуальных особенностей пациенток. Существует настоятельная необходимость в проведении хорошо спланированных проспективных исследований с целью сравнительной оценки различных алгоритмов лечения ВТЭ, ассоциированной с беременностью и послеродовым периодом.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 10.03.2021. **В доработанном виде:** 15.04.2021.	**Received:** 10.03.2021. **Revision received:** 15.04.2021.
Принята к печати: 30.07.2021. **Опубликована:** 30.10.2021.	**Accepted:** 30.07.2021. **Published:** 30.10.2021.
Вклад авторов	**Author's contribution**
Хрыщанович В.Я. – разработка концепции и дизайна, анализ литературных источников, редактирование текста, общая ответственность; Скобелева Н.Я. – сбор и обработка литературных данных, написание текста, формулировка заключительных выводов.	Khryshchanovich V.Ya. – concept and design, literature analysis, text editing, overall responsibility; Skobeleva N.Ya. – collection and processing of literature data, text writing, finalizing conclusions.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	**Conflict of interests**
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interests.
Финансирование	**Funding**
Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки.	The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding.
Происхождение статьи и рецензирование	**Provenance and peer review**
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература:

1. 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.
2. Creanga A.A., Syverson C., Seed K., Callaghan W.M. Pregnancy-related mortality in the United States, 2011–2013. *Obstet Gynecol*. 2017;130(2):366–73. https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002114.
3. Nichols K.M., Henkin S., Creager M.A. Venous thromboembolism associated with pregnancy: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(18):2128–41. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.06.090.
4. James A.H. Venous thromboembolism in pregnancy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29(3):326–31. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.109.184127.
5. Lussana F., Coppens M., Cattaneo M., Middeldorp S. Pregnancy-related venous thromboembolism: risk and the effect of thromboprophylaxis. *Thromb Res*. 2012;129(6):673–80. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2012.01..017
6. Macklon N.S., Greer I.A., Bowman A.W. An ultrasound study of gestational and postural changes in the deep venous system of the leg in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997;104(2):191–7. https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1997.tb11043.x.
7. Романова И.С., Кожанова И.Н., Гавриленко Л.Н., Сачек М.М. Безопасность применения антикоагулянтов в период беременности (реальная практика назначения врачей и рекомендации в соответствии с принципами доказательной медицины). *Рецепт*. 2013;(5):63–74.
8. Schardt C., Adams M.B., Owens T. et al. Utilization of the PICO framework to improve searching PubMed for clinical questions. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2007;7(1):16. https://doi.org/10.1186/1472-6947-7-16.
9. Kourlaba G., Relakis J., Kontodimas S. et al. A systematic review and metaanalysis of the epidemiology and burden of venous thromboembolism among pregnant women. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016;132(1):4–10. https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.06.054.
10. Дулаева Е.В., Сибряева В.А., Новикова С.В. и др. Успешное самопроизвольное родоразрешение пациентки с флотирующим тромбозом во время беременности. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2020;20(6):86–9. https://doi.org/10.17116/rosakush20202006186.
11. Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543–603. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405.
12. Virkus R.A., Lokkegaard E.C., Bergholt T. et al. Venous thromboembolism in pregnant and puerperal women in Denmark 1995–2005. A national cohort study. *Thromb Haemost*. 2011;106(2):304–9. https://doi.org/10.1160/TH10-12-0823.
13. Middeldorp S., Ganzevoort W. How I treat venous thromboembolism in pregnancy. *Blood*. 2020;136(19):2133–42. https://doi.org/10.1182/blood.2019000963.
14. Petersen J.F., Bergholt T., Nielsen A.K. et al. Combined hormonal contraception and risk of venous thromboembolism within the first year following pregnancy. Danish nationwide historical cohort 1995–2009. *Thromb Haemost*. 2014;112(1):73–8. https://doi.org/10.1160/TH13-09-0797.
15. Liu N., Vigod S.N., Farrugia M.M. et al. Venous thromboembolism after induced abortion: a population-based, propensity-score matched cohort study in Canada. *Lancet Haematol*. 2018;5(7):e279–e288. https://doi.org/10.1016/S2352-3026(18)30069-3.
16. Chan W.S., Spencer F.A., Ginsbergm J.S. Anatomic distribution of deep vein thrombosis in pregnancy. *CMAJ*. 2010;182(7):657–60. https://doi.org/10.1503/cmaj.091692.
17. Sultan A.A., West J., Tata L.J. et al. Risk of first venous thromboembolism in and around pregnancy: a population-based cohort study. *Br J Haematol*. 2012;156(3):366–73. https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08956.x.
18. Rodger M. Pregnancy and venous thromboembolism: 'TIPPS' for risk stratification. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2014;2014(1):387–92. https://doi.org/10.1182/asheducation-2014.1.387.
19. Villani M., Dentali F., Colaizzo D. et al. Pregnancy-related venous thrombosis: comparison between spontaneous and ART conception in an Italian cohort. *BMJ Open*. 2015;5(10):e008213. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-008213.
20. O'Shaughnessy F., O'Reilly D., Ní Áinle F. Current opinion and emerging trends on the treatment, diagnosis and prevention of pregnancy-associated venous thromboembolic disease: a review. *Transl Res*. 2020;225:20–32. https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.06.004.
21. Parunov L.A., Soshitova N.P., Ovanesov M.V. et al. Epidemiology of venous thromboembolism (VTE) associated with pregnancy. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2015;105(3):167–84. https://doi.org/10.1002/bdrc.21105.
22. Di Prima F.A., Valenti O., Hyseni E. et al. Antiphospholipid Syndrome during pregnancy: the state of the art. *J Prenat Med*. 2011;5(2):41–53.
23. ACOG Practice Bulletin No. 196: Thromboembolism in pregnancy. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins – Obstetrics. *Obstet Gynecol*. 2018;132(1):e1–e17. https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002706.
24. Bates S.M., Middeldorp S., Rodger M. et al. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):92–128. https://doi.org/10.1007/s11239-015-1309-0.
25. Гусина А.А., Гусина Н.Б. Наследственные тромбофилии и венозные тромбоэмболические осложнения в акушерстве. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2016;6(3):380–92.
26. Gerhardt A., Scharf R.E., Greer I.A., Zotz R.B. Hereditary risk factors for thrombophilia and probability of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. *Blood*. 2016;128(19):2343–9. https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-703728.
27. Branch D.W., Holmgren C., Goldberg J.D. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics Practice Bulletin no 132: antiphospholipid antibody syndrome.

Obstet Gynecol. 2012;120(6):1514–21. https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000423816.39542.0f.
28. Трофимов Е.А., Трофимова А.С. Антифосфолипидный синдром: особенности течения у беременных и варианты терапии. *РМЖ*. 2016;(15):1032–6.
29. Sennström M., Rova K., Hellgren M. et al. Thromboembolism and in vitro fertilization – a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96(9):1045–52. https://doi.org/10.1111/aogs.13147.
30. Rova K., Passmark H., Lindqvist P.G. Venous thromboembolism in relation to in vitro fertilization: an approach to determining the incidence and increase in risk in successful cycles. *Fertil Steril*. 2012;97(1):95–100. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.10.038.
31. Rodger M.A., Hague W.M., Kingdom J. et al. Antepartum dalteparin versus no antepartum dalteparin for the prevention of pregnancy complications in pregnant women with thrombophilia (TIPPS): a multinational open-label randomised trial. *Lancet*. 2014;384(9955):1673–83. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60793-5.
32. Rodger M.A., Gris J.C., de Vries J.I.P. et al. Low-molecular-weight heparin and recurrent placenta mediated pregnancy complications: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet*. 2016;388(10060):2629–41. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31139-4.
33. Linnemann B., Seelbach-Goebel B., Heimerl S., Hart C. How do we treat pregnancy-related venous thromboembolism? *Hamostaseologie*. 2020;40(1):54–63. https://doi.org/10.1055/s-0039-1700501.
34. Bates S.M., Rajasekhar A., Middeldorp S. et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Adv*. 2018;2(22):3317–59. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018024802.
35. Bapat P., Pinto L.S., Lubetsky A. et al. Examining the transplacental passage of apixaban using the dually perfused human placenta. *J Thromb Haemost*. 2016;14(7):1436–41. https://doi.org/10.1111/jth.13353.
36. Yarrington C.D., Valente A.M., Economy K.E. Cardiovascular management in pregnancy: antithrombotic agents and antiplatelet agents. *Circulation*. 20156;132(14):1354–64. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.
37. Sessa M., Mascolo A., Callreus T. et al. Direct-acting oral anticoagulants (DOACs) in pregnancy: new insight from VigiBase®. *Sci Rep*. 2019;9(1):7236. https://doi.org/10.1038/s41598-019-43715-4.
38. Cohen H., Arachchillage D.R., Middeldorp S. et al. Management of direct oral anticoagulants in women of childbearing potential: guidance from the SSC of the ISTH: reply. *J Thromb Haemost*. 2017;15(1):195–7. https://doi.org/10.1111/jth.13535.
39. Galambosi P., Hiilesmaa V., Ulander V.M. et al. Prolonged low-molecular-weight heparin use during pregnancy and subsequent bone mineral density. *Thromb Res*. 2016;143:122–6. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.05.016.
40. Stephenson M.L., Serra A.E., Neeper J.M. et al. A randomized controlled trial of differing doses of postcesarean enoxaparin thromboprophylaxis in obese women. *J Perinatol*. 2016;36(2):95–9. https://doi.org/10.1038/jp.2015.130.
41. Knol H.M., Schultinge L., Veeger N.J. et al. The risk of postpartum hemorrhage in women using high dose of low-molecular-weight heparins during pregnancy. *Thromb Res*. 2012;130(3):334–8. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2012.03.007.
42. Roshani S., Cohn D.M., Stehouwer A.C. et al. Incidence of postpartum haemorrhage in women receiving therapeutic doses of low-molecular weight heparin: results of a retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2011;1(2):e000257. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2011-000257.
43. Rodger M.A., Phillips P., Kahn S.R. et al. Low molecular weight heparin to prevent postpartum venous thromboembolism: a pilot study to assess the feasibility of a randomized, open-label trial. *Thromb Res*. 2016;142:17–20. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.04.004.
44. Lamont M.C., McDermott C., Thomson A.J., Greer I.A. United Kingdom recommendations for obstetric venous thromboembolism prophylaxis: Evidence and rationale. *Semin Perinatol*. 2019;43(4):222–8. https://doi.org/10.1053/j.semperi.2019.03.008.
45. Leffert L.R., Dubois H.M., Butwick A.J. et al. Neuraxial anesthesia in obstetric patients receiving thromboprophylaxis with unfractionated or low molecular-weight heparin: a systematic review of spinal epidural hematoma. *Anesth Analg*. 2017;125(1):223–31. https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002173.
46. Bates S.M., Greer I.A., Middeldorp S et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e691S–e736S. https://doi.org/10.1378/chest.11-2300.
47. Bleker S.M., Buchmüller A., Chauleur C. et al. Low-molecular-weight heparin to prevent recurrent venous thromboembolism in pregnancy: Rationale and design of the Highlow study, a randomised trial of two doses. *Thromb Res*. 2016;144:62–8. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.06.001.
48. Chan W.S., Kent N.E., Rey E. et al. Venous thromboembolism and antithrombotic therapy in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2014;36(6):527–53. https://doi.org/10.1016/s1701-2163(15)30569-7.
49. Kamel H., Navi B.B., Sriram N. et al. Risk of a thrombotic event after the 6-week postpartum period. *N Engl J Med*. 2014;370(14):1307–15. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1311485.
50. Nordic Federation of Societies of Obstetrics and Gynecology. Clinical Guideline of Thromboprophylaxis in IVF. 2015. *Available at:* https://nfog.org/about-us/guidelines/.
51. Sultan A.A., West J., Grainge M.J. et al. Development and validation of risk prediction model for venous thromboembolism in postpartum women: multinational cohort study. *BMJ*. 2016;355:i6253. https://doi.org/10.1136/bmj.i6253.
52. Dargaud Y., Rugeri L., Fleury C. et al. Personalized thromboprophylaxis using a risk score for the management of pregnancies with high risk of thrombosis: a prospective clinical study. *J Thromb Haemost*. 2017;15(5):897–906. https://doi.org/10.1111/jth.13660.
53. D'Alton M.E., Friedman A.M., Smiley R.M. et al. National partnership for maternal safety: consensus bundle on venous thromboembolism. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2016;45(5):706–17. https://doi.org/10.1016/j.jogn.2016.07.001.
54. Полянцев А.А., Фролов Д.В., Андреева М.Д. и др. Анализ клинических случаев венозных тромбоэмболических осложнений во время беременности, родов и раннего послеродового периода. *Вестник ВолгГМУ*. 2020;(3):170–4. https://doi.org/10.19163/1994-9480-2020-3(75)-170-174.
55. Guyatt G.H., Akl E.A., Crowther M. et al. Executive summary: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):7S–47S. https://doi.org/10.1378/chest.1412S3.
56. Bain E., Wilson A., Tooher R. et al. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(2):CD001689. https://doi.org/10.1002/14651858.CD001689.pub3.
57. Dentali F., Grandone E., Rezoagli E., Ageno W. Efficacy of low molecular weight heparin in patients undergoing in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection. *J Thromb Haemost*. 2011;9(12):2503–6. https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04535.x.
58. Dentali F., Ageno W., Rezoagli E. et al. Low-dose aspirin for in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and a meta-analysis of the literature. *J Thromb Haemost*. 2012;10(10):2075–85. https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04886.x.
59. Siristatidis C.S., Basios G., Pergialiotis V., Vogiatzi P. Aspirin for in vitro fertilisation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;11(11):CD004832. https://doi.org/10.1002/14651858.CD004832.pub4.
60. Akhtar M.A., Sur S., Raine-Fenning N. et al. Heparin for assisted reproduction: summary of a Cochrane review. *Fertil Steril*. 2015;103(1):33–4. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.09.005.
61. Lindqvist P.G., Bremme K., Hellgren M. Working Group on Hemostatic Disorders, Swedish Society of Obstetrics and Gynecology. Efficacy of obstetric thromboprophylaxis and long-term risk of recurrence of venous thromboembolism. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011;90(6):648–53. https://doi.org/10.1111/j.1600-0412.2011.01098.x.
62. Ricci G., Bogatti P., Fischer-Tamaro L. et al. Factor V Leiden and prothrombin gene G20210A mutation and in vitro fertilization: prospective cohort study. *Hum Reprod*. 2011;26(11):3068–77. https://doi.org/10.1093/humrep/der261.
63. Сушков С.А., Дивакова Т.С., Небылицин Ю.С. и др. Тактика ведения тромбоза глубоких вен системы нижней полой вены у беременных. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2016;24(3):92–102.
64. McLintock C., Brighton T., Chunilal S. et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy and the postpartum period. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2012;52(1):14–22. https://doi.org/10.1111/j.1479-828X.2011.01361.x.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

65. Erkens P.M., Prins M.H. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 20108;(9):CD001100. https://doi.org/10.1002/14651858.CD001100.pub3.
66. De Carolis S., di Pasquo E., Rossi E. et al. Fondaparinux in pregnancy: Could it be a safe option? A review of the literature. *Thromb Res*. 2015;135(6):1049–51. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2015.04.001.
67. Bhutia S., Wong P.F. Once versus twice daily low molecular weight heparin for the initial treatment of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(7):CD003074. https://doi.org/10.1002/14651858.CD003074.pub3.
68. McDonnell B.P., Glennon K., McTiernan A. et al. Adjustment of therapeutic LMWH to achieve specific target anti-fxa activity does not affect outcomes in pregnant patients with venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2017;43(1):105–11. https://doi.org/10.1007/s11239-016-1409-5.
69. Boban A., Paulus S., Lambert C., Hermans C. The value and impact of anti-Xa activity monitoring for prophylactic dose adjustment of lowmolecular-weight heparin during pregnancy: a retrospective study. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2017;28(3):199–204. https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000573.
70. Devis P., Knuttinen M.G. Deep venous thrombosis in pregnancy: incidence, pathogenesis and endovascular management. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017;7(Suppl 3):S309–S319. https://doi.org/10.21037/cdt.2017.10.08.
71. Nelson-Piercy C., Powrie R., Borg J.Y. et al. Tinzaparin use in pregnancy: an international, retrospective study of the safety and efficacy profile. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;159(2):293–9. https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2011.08.005.
72. Wiesen M.H., Blaich C., Muller C. et al. The direct factor Xa inhibitor rivaroxaban passes into human breast milk. *Chest*. 2016;150(1):e1–4. https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.01.021.
73. Burnett A.E., Mahan C.E., Vazquez S.R. et al. Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants (doacs) in VTE treatment. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):206–32. https://doi.org/10.1007/s11239-015-1310-7.
74. Scheres L.J.J., Bistervels I.M., Middeldorp S. Everything the clinician needs to know about evidence-based anticoagulation in pregnancy. *Blood Rev*. 2019;33:82–97. https://doi.org/10.1016/j.blre.2018.08.001.
75. Othman M., Ortiz A.S., Cerdá M. et al. Thrombosis and hemostasis health in pregnancy: Registries from the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019;3(4):607–14. https://doi.org/10.1002/rth2.12243.
76. Shaw P., Duncan A., Vouyouka A., Ozsvath K. Radiation exposure and pregnancy. *J Vasc Surg*. 2011;53(1 Suppl):28S–34S. https://doi.org/10.1016/j.jvs.2010.05.140.
77. Harris S.A., Velineni R., Davies A.H. Inferior vena cava filters in pregnancy: a systematic review. *J Vasc Interv Radiol*. 2016;27(3):354–60.e8. https://doi.org/10.1016/j.jvir.2015.11.024.
78. Duffett L., Carrier M. Inferior vena cava filters. *J Thromb Haemost*. 2017;15(1):3–12. https://doi.org/10.1111/jth.13564.
79. Jaff M.R., McMurtry M.S., Archer S.L. et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(16):1788–830. https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318214914f.
80. Bloom A.I., Farkas A., Kalish Y. et al. Pharmacomechanical catheter-directed thrombolysis for pregnancy-related iliofemoral deep vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol*. 2015;26(7):992–1000. https://doi.org/10.1016/j.jvir.2015.03.001.
81. Herrera S., Comerota A.J., Thakur S. et al. Managing iliofemoral deep venous thrombosis of pregnancy with a strategy of thrombus removal is safe and avoids post-thrombotic morbidity. *J Vasc Surg*. 2014;59(2):456–64. https://doi.org/10.1016/j.jvs.2013.07.108.
82. Piazza G., Hohlfelder B., Jaff M.R. et al. A prospective, single-arm, multicenter trial of ultrasound-facilitated, catheter-directed, low-dose fibrinolysis for acute massive and submassive pulmonary embolism: the SEATTLE II Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(10):1382–92. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.04.020.
83. Kucher N., Boekstegers P., Müller O.J. et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. C*irculation*. 2014;129(4):479–86. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005544.
84. Schissler A.J., Gylnn R.J., Sobieszczyk P.S., Waxman A.B. Ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis compared with anticoagulation alone for treatment of intermediate-risk pulmonary embolism. *Pulm Circ*. 2018;8(4):2045894018800265. https://doi.org/10.1177/2045894018800265.
85. Pick J., Berlin D., Horowitz J. et al. Massive pulmonary embolism in pregnancy treated with catheter-directed tissue plasminogen activator. *A A Case Rep*. 2015;4(7):91–4. https://doi.org/10.1213/XAA.0000000000000128.
86. Marti C., John G., Konstantinides S. et al. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and metaanalysis. *Eur Heart J*. 2015;36(10):605–14. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu218.
87. Martillotti G., Boehlen F., Robert-Ebadi H. et al. Treatment options for severe pulmonary embolism during pregnancy and the postpartum period: a systematic review. *J Thromb Haemost*. 2017;15(10):1942–50. https://doi.org/10.1111/jth.13802.
88. Sharma N.S., Wille K.M., Bellot S.C., Diaz-Guzman E. Modern use of extracorporeal life support in pregnancy and postpartum. *ASAIO J*. 2015;61(1):110–4. https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000000154.
89. Bataillard A., Hebrard A., Gaide-Chevronnay L. et al. Extracorporeal life support for massive pulmonary embolism during pregnancy. *Perfusion*. 2016;31(2):169–71. https://doi.org/10.1177/0267659115586578.

References:

1. 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.
2. Creanga A.A., Syverson C., Seed K., Callaghan W.M. Pregnancy-related mortality in the United States, 2011–2013. *Obstet Gynecol*. 2017;130(2):366–73. https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002114.
3. Nichols K.M., Henkin S., Creager M.A. Venous thromboembolism associated with pregnancy: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(18):2128–41. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.06.090.
4. James A.H. Venous thromboembolism in pregnancy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29(3):326–31. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.109.184127.
5. Lussana F., Coppens M., Cattaneo M., Middeldorp S. Pregnancy-related venous thromboembolism: risk and the effect of thromboprophylaxis. *Thromb Res*. 2012;129(6):673–80. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2012.01..017
6. Macklon N.S., Greer I.A., Bowman A.W. An ultrasound study of gestational and postural changes in the deep venous system of the leg in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997;104(2):191–7. https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1997.tb11043.x.
7. Romanova I.S., Kozhanova I.N., Gavrilenko L.N., Sachek M.M. Safe use of anticoagulants in pregnancy (based on publications study purpose of doctors and recommendations under evidence-based medicine). [Bezopasnost' primeneniya antikoagulyantov v period beremennosti (real'naya praktika naznacheniya vrachej i rekomendacii v sootvetstvii s principami dokazatel'noj mediciny)]. *Recept*. 2013;(5):63–74. (In Russ.).
8. Schardt C., Adams M.B., Owens T. et al. Utilization of the PICO framework to improve searching PubMed for clinical questions. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2007;7(1):16. https://doi.org/10.1186/1472-6947-7-16.
9. Kourlaba G., Relakis J., Kontodimas S. et al. A systematic review and metaanalysis of the epidemiology and burden of venous thromboembolism among pregnant women. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016;132(1):4–10. https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.06.054.
10. Dulaeva E.V., Sibryaeva V.A., Novikova S.V. et al. Successful spontaneous delivery of a patient with floating thrombosis during pregnancy. [Uspeshnoe samoproizvol'noe rodorazreshenie pacientki s flotiruyushchim trombozom vo vremya beremennosti]. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa*. 2020;20(6):86–9. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/rosakush20202006186.
11. Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C. et al. 2019 ESC Guidelines for

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2020;41(4):543–603. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405.
12. Virkus R.A., Lokkegaard E.C., Bergholt T. et al. Venous thromboembolism in pregnant and puerperal women in Denmark 1995–2005. A national cohort study. *Thromb Haemost.* 2011;106(2):304–9. https://doi.org/10.1160/TH10-12-0823.
13. Middeldorp S., Ganzevoort W. How I treat venous thromboembolism in pregnancy. *Blood.* 2020;136(19):2133–42. https://doi.org/10.1182/blood.2019000963.
14. Petersen J.F., Bergholt T., Nielsen A.K. et al. Combined hormonal contraception and risk of venous thromboembolism within the first year following pregnancy. Danish nationwide historical cohort 1995–2009. *Thromb Haemost.* 2014;112(1):73–8. https://doi.org/10.1160/TH13-09-0797.
15. Liu N., Vigod S.N., Farrugia M.M. et al. Venous thromboembolism after induced abortion: a population-based, propensity-score matched cohort study in Canada. *Lancet Haematol.* 2018;5(7):e279–e288. https://doi.org/10.1016/S2352-3026(18)30069-3.
16. Chan W.S., Spencer F.A., Ginsbergm J.S. Anatomic distribution of deep vein thrombosis in pregnancy. *CMAJ.* 2010;182(7):657–60. https://doi.org/10.1503/cmaj.091692.
17. Sultan A.A., West J., Tata L.J. et al. Risk of first venous thromboembolism in and around pregnancy: a population-based cohort study. *Br J Haematol.* 2012;156(3):366–73. https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08956.x.
18. Rodger M. Pregnancy and venous thromboembolism: 'TIPPS' for risk stratification. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2014;2014(1):387–92. https://doi.org/10.1182/asheducation-2014.1.387.
19. Villani M., Dentali F., Colaizzo D. et al. Pregnancy-related venous thrombosis: comparison between spontaneous and ART conception in an Italian cohort. *BMJ Open.* 2015;5(10):e008213. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-008213.
20. O'Shaughnessy F., O'Reilly D., Ní Áinle F. Current opinion and emerging trends on the treatment, diagnosis and prevention of pregnancy-associated venous thromboembolic disease: a review. *Transl Res.* 2020;225:20–32. https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.06.004.
21. Parunov L.A., Soshitova N.P., Ovanesov M.V. et al. Epidemiology of venous thromboembolism (VTE) associated with pregnancy. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 2015;105(3):167–84. https://doi.org/10.1002/bdrc.21105.
22. Di Prima F.A., Valenti O., Hyseni E. et al. Antiphospholipid Syndrome during pregnancy: the state of the art. *J Prenat Med.* 2011;5(2):41–53.
23. ACOG Practice Bulletin No. 196: Thromboembolism in pregnancy. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins – Obstetrics. *Obstet Gynecol.* 2018;132(1):e1–e17. https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002706.
24. Bates S.M., Middeldorp S., Rodger M. et al. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41(1):92–128. https://doi.org/10.1007/s11239-015-1309-0.
25. Gusina A.A., Gusina N.B. Hereditary thrombophilia and venous thromboembolism in obstetrics. [Nasledstvennye trombofilii i venoznye tromboembolicheskie oslozhneniya v akusherstve]. *Reproduktivnoe zdorov'e. Vostochnaya Evropa.* 2016;6(3):380–92. (In Russ.).
26. Gerhardt A., Scharf R.E., Greer I.A., Zotz R.B. Hereditary risk factors for thrombophilia and probability of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. *Blood.* 2016;128(19):2343–9. https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-703728.
27. Branch D.W., Holmgren C., Goldberg J.D. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics Practice Bulletin no 132: antiphospholipid antibody syndrome. *Obstet Gynecol.* 2012;120(6):1514–21. https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000423816.39542.0f.
28. Trofimov E.A., Trofimova A.S. Antiphospholipid syndrome: course features in pregnant women and treatment options. [Antifosfolipidnyj sindrom: osobennosti techeniya u beremennyh i varianty terapii]. *RMZh.* 2016;(15):1032–6. (In Russ.).
29. Sennström M., Rova K., Hellgren M. et al. Thromboembolism and in vitro fertilization – a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;96(9):1045–52. https://doi.org/10.1111/aogs.13147.
30. Rova K., Passmark H., Lindqvist P.G. Venous thromboembolism in relation to in vitro fertilization: an approach to determining the incidence and increase in risk in successful cycles. *Fertil Steril.* 2012;97(1):95–100. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.10.038.
31. Rodger M.A., Hague W.M., Kingdom J. et al. Antepartum dalteparin versus no antepartum dalteparin for the prevention of pregnancy complications in pregnant women with thrombophilia (TIPPS): a multinational open-label randomised trial. *Lancet.* 2014;384(9955):1673–83. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60793-5.
32. Rodger M.A., Gris J.C., de Vries J.I.P. et al. Low-molecular-weight heparin and recurrent placenta mediated pregnancy complications: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet.* 2016;388(10060):2629–41. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31139-4.
33. Linnemann B., Seelbach-Goebel B., Heimerl S., Hart C. How do we treat pregnancy-related venous thromboembolism? *Hamostaseologie.* 2020;40(1):54–63. https://doi.org/10.1055/s-0039-1700501.
34. Bates S.M., Rajasekhar A., Middeldorp S. et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Adv.* 2018;2(22):3317–59. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018024802.
35. Bapat P., Pinto L.S., Lubetsky A. et al. Examining the transplacental passage of apixaban using the dually perfused human placenta. *J Thromb Haemost.* 2016;14(7):1436–41. https://doi.org/10.1111/jth.13353.
36. Yarrington C.D., Valente A.M., Economy K.E. Cardiovascular management in pregnancy: antithrombotic agents and antiplatelet agents. *Circulation.* 20156;132(14):1354–64. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.
37. Sessa M., Mascolo A., Callreus T. et al. Direct-acting oral anticoagulants (DOACs) in pregnancy: new insight from VigiBase®. *Sci Rep.* 2019;9(1):7236. https://doi.org/10.1038/s41598-019-43715-4.
38. Cohen H., Arachchillage D.R., Middeldorp S. et al. Management of direct oral anticoagulants in women of childbearing potential: guidance from the SSC of the ISTH: reply. *J Thromb Haemost.* 2017;15(1):195–7. https://doi.org/10.1111/jth.13535.
39. Galambosi P., Hiilesmaa V., Ulander V.M. et al. Prolonged low-molecular-weight heparin use during pregnancy and subsequent bone mineral density. *Thromb Res.* 2016;143:122–6. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.05.016.
40. Stephenson M.L., Serra A.E., Neeper J.M. et al. A randomized controlled trial of differing doses of postcesarean enoxaparin thromboprophylaxis in obese women. *J Perinatol.* 2016;36(2):95–9. https://doi.org/10.1038/jp.2015.130.
41. Knol H.M., Schultinge L., Veeger N.J. et al. The risk of postpartum hemorrhage in women using high dose of low-molecular-weight heparins during pregnancy. *Thromb Res.* 2012;130(3):334–8. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2012.03.007.
42. Roshani S., Cohn D.M., Stehouwer A.C. et al. Incidence of postpartum haemorrhage in women receiving therapeutic doses of low-molecular weight heparin: results of a retrospective cohort study. *BMJ Open.* 2011;1(2):e000257. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2011-000257.
43. Rodger M.A., Phillips P., Kahn S.R. et al. Low molecular weight heparin to prevent postpartum venous thromboembolism: a pilot study to assess the feasibility of a randomized, open-label trial. *Thromb Res.* 2016;142:17–20. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.04.004.
44. Lamont M.C., McDermott C., Thomson A.J., Greer I.A. United Kingdom recommendations for obstetric venous thromboembolism prophylaxis: Evidence and rationale. *Semin Perinatol.* 2019;43(4):222–8. https://doi.org/10.1053/j.semperi.2019.03.008.
45. Leffert L.R., Dubois H.M., Butwick A.J. et al. Neuraxial anesthesia in obstetric patients receiving thromboprophylaxis with unfractionated or low molecular-weight heparin: a systematic review of spinal epidural hematoma. *Anesth Analg.* 2017;125(1):223–31. https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002173.
46. Bates S.M., Greer I.A., Middeldorp S et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e691S–e736S. https://doi.org/10.1378/chest.11-2300.
47. Bleker S.M., Buchmüller A., Chauleur C. et al. Low-molecular-weight heparin to prevent recurrent venous thromboembolism in pregnancy: Rationale and design of the Highlow study, a randomised trial of two doses. *Thromb Res.* 2016;144:62–8. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.06.001.
48. Chan W.S., Kent N.E., Rey E. et al. Venous thromboembolism and antithrombotic therapy in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014;36(6):527–53. https://doi.org/10.1016/s1701-2163(15)30569-7.
49. Kamel H., Navi B.B., Sriram N. et al. Risk of a thrombotic event after the

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

6-week postpartum period. *N Engl J Med*. 2014;370(14):1307–15. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1311485.
50. Nordic Federation of Societies of Obstetrics and Gynecology. *Clinical Guideline of Thromboprophylaxis in IVF*. 2015. Available at: https://nfog.org/about-us/guidelines/.
51. Sultan A.A., West J., Grainge M.J. et al. Development and validation of risk prediction model for venous thromboembolism in postpartum women: multinational cohort study. *BMJ*. 2016;355:i6253. https://doi.org/10.1136/bmj.i6253.
52. Dargaud Y., Rugeri L., Fleury C. et al. Personalized thromboprophylaxis using a risk score for the management of pregnancies with high risk of thrombosis: a prospective clinical study. *J Thromb Haemost*. 2017;15(5):897–906. https://doi.org/10.1111/jth.13660.
53. D'Alton M.E., Friedman A.M., Smiley R.M. et al. National partnership for maternal safety: consensus bundle on venous thromboembolism. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2016;45(5):706–17. https://doi.org/10.1016/j.jogn.2016.07.001.
54. Polyantsev A.A., Frolov D.V., Andreeva M.D. et al. Analysis of clinical cases of venous thromboembolic complications during pregnancy, childbirth and early postpartum period. [Analiz klinicheskih sluchaev venoznyh tromboembolicheskih oslozhnenij vo vremya beremennosti, rodov i rannego poslerodovogo perioda]. *Vestnik VolgGMU*. 2020;(3):170–4. (In Russ.). https://doi.org/10.19163/1994-9480-2020-3(75)-170-174.
55. Guyatt G.H., Akl E.A., Crowther M. et al. Executive summary: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):7S–47S. https://doi.org/10.1378/chest.1412S3.
56. Bain E., Wilson A., Tooher R. et al. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(2):CD001689. https://doi.org/10.1002/14651858.CD001689.pub3.
57. Dentali F., Grandone E., Rezoagli E., Ageno W. Efficacy of low molecular weight heparin in patients undergoing in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection. *J Thromb Haemost*. 2011;9(12):2503–6. https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04535.x.
58. Dentali F., Ageno W., Rezoagli E. et al. Low-dose aspirin for in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and a meta-analysis of the literature. *J Thromb Haemost*. 2012;10(10):2075–85. https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04886.x.
59. Siristatidis C.S., Basios G., Pergialiotis V., Vogiatzi P. Aspirin for in vitro fertilisation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;11(11):CD004832. https://doi.org/10.1002/14651858.CD004832.pub4.
60. Akhtar M.A., Sur S., Raine-Fenning N. et al. Heparin for assisted reproduction: summary of a Cochrane review. *Fertil Steril*. 2015;103(1):33–4. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.09.005.
61. Lindqvist P.G., Bremme K., Hellgren M. Working Group on Hemostatic Disorders, Swedish Society of Obstetrics and Gynecology. Efficacy of obstetric thromboprophylaxis and long-term risk of recurrence of venous thromboembolism. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011;90(6):648–53. https://doi.org/10.1111/j.1600-0412.2011.01098.x.
62. Ricci G., Bogatti P., Fischer-Tamaro L. et al. Factor V Leiden and prothrombin gene G20210A mutation and in vitro fertilization: prospective cohort study. *Hum Reprod*. 2011;26(11):3068–77. https://doi.org/10.1093/humrep/der261.
63. Sushkov S.A., Divakova T.S., Nebylitsin Yu.S. et al. Clinical management of deep vein thrombosis of the inferior vena cava system in pregnant women. [Taktika vedeniya tromboza glubokih ven sistemy nizhnej poloj veny u beremennyh]. *Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*. 2016;24(3):92–102. (In Russ.).
64. McLintock C., Brighton T., Chunilal S. et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy and the postpartum period. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2012;52(1):14–22. https://doi.org/10.1111/j.1479-828X.2011.01361.x.
65. Erkens P.M., Prins M.H. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 20108;(9):CD001100. https://doi.org/10.1002/14651858.CD001100.pub3.
66. De Carolis S., di Pasquo E., Rossi E. et al. Fondaparinux in pregnancy: Could it be a safe option? A review of the literature. *Thromb Res*. 2015;135(6):1049–51. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2015.04.001.
67. Bhutia S., Wong P.F. Once versus twice daily low molecular weight heparin for the initial treatment of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(7):CD003074. https://doi.org/10.1002/14651858.CD003074.pub3.
68. McDonnell B.P., Glennon K., McTiernan A. et al. Adjustment of therapeutic LMWH to achieve specific target anti-fxa activity does not affect outcomes in pregnant patients with venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2017;43(1):105–11. https://doi.org/10.1007/s11239-016-1409-5.
69. Boban A., Paulus S., Lambert C., Hermans C. The value and impact of anti-Xa activity monitoring for prophylactic dose adjustment of lowmolecular-weight heparin during pregnancy: a retrospective study. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2017;28(3):199–204. https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000573.
70. Devis P., Knuttinen M.G. Deep venous thrombosis in pregnancy: incidence, pathogenesis and endovascular management. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017;7(Suppl 3):S309–S319. https://doi.org/10.21037/cdt.2017.10.08.
71. Nelson-Piercy C., Powrie R., Borg J.Y. et al. Tinzaparin use in pregnancy: an international, retrospective study of the safety and efficacy profile. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;159(2):293–9. https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2011.08.005.
72. Wiesen M.H., Blaich C., Muller C. et al. The direct factor Xa inhibitor rivaroxaban passes into human breast milk. *Chest*. 2016;150(1):e1–4. https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.01.021.
73. Burnett A.E., Mahan C.E., Vazquez S.R. et al. Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants (doacs) in VTE treatment. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):206–32. https://doi.org/10.1007/s11239-015-1310-7.
74. Scheres L.J.J., Bistervels I.M., Middeldorp S. Everything the clinician needs to know about evidence-based anticoagulation in pregnancy. *Blood Rev*. 2019;33:82–97. https://doi.org/10.1016/j.blre.2018.08.001.
75. Othman M., Ortiz A.S., Cerdá M. et al. Thrombosis and hemostasis health in pregnancy: Registries from the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019;3(4):607–14. https://doi.org/10.1002/rth2.12243.
76. Shaw P., Duncan A., Vouyouka A., Ozsvath K. Radiation exposure and pregnancy. *J Vasc Surg*. 2011;53(1 Suppl):28S–34S. https://doi.org/10.1016/j.jvs.2010.05.140.
77. Harris S.A., Velineni R., Davies A.H. Inferior vena cava filters in pregnancy: a systematic review. *J Vasc Interv Radiol*. 2016;27(3):354–60.e8. https://doi.org/10.1016/j.jvir.2015.11.024.
78. Duffett L., Carrier M. Inferior vena cava filters. *J Thromb Haemost*. 2017;15(1):3–12. https://doi.org/10.1111/jth.13564.
79. Jaff M.R., McMurtry M.S., Archer S.L. et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(16):1788–830. https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318214914f.
80. Bloom A.I., Farkas A., Kalish Y. et al. Pharmacomechanical catheter-directed thrombolysis for pregnancy-related iliofemoral deep vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol*. 2015;26(7):992–1000. https://doi.org/10.1016/j.jvir.2015.03.001.
81. Herrera S., Comerota A.J., Thakur S. et al. Managing iliofemoral deep venous thrombosis of pregnancy with a strategy of thrombus removal is safe and avoids post-thrombotic morbidity. *J Vasc Surg*. 2014;59(2):456–64. https://doi.org/10.1016/j.jvs.2013.07.108.
82. Piazza G., Hohlfelder B., Jaff M.R. et al. A prospective, single-arm, multicenter trial of ultrasound-facilitated, catheter-directed, low-dose fibrinolysis for acute massive and submassive pulmonary embolism: the SEATTLE II Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(10):1382–92. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.04.020.
83. Kucher N., Boekstegers P., Müller O.J. et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation*. 2014;129(4):479–86. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005544.
84. Schissler A.J., Gylnn R.J., Sobieszczyk P.S., Waxman A.B. Ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis compared with anticoagulation alone for treatment of intermediate-risk pulmonary embolism. *Pulm Circ*. 2018;8(4):2045894018800265. https://doi.org/10.1177/2045894018800265.
85. Pick J., Berlin D., Horowitz J. et al. Massive pulmonary embolism in pregnancy treated with catheter-directed tissue plasminogen activator. *A A Case Rep*. 2015;4(7):91–4. https://doi.org/10.1213/XAA.0000000000000128.
86. Marti C., John G., Konstantinides S. et al. Systemic thrombolytic therapy

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

for acute pulmonary embolism: a systematic review and metaanalysis. *Eur Heart J*. 2015;36(10):605–14. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu218.
87. Martillotti G., Boehlen F., Robert-Ebadi H. et al. Treatment options for severe pulmonary embolism during pregnancy and the postpartum period: a systematic review. *J Thromb Haemost*. 2017;15(10):1942–50. https://doi.org/10.1111/jth.13802.
88. Sharma N.S., Wille K.M., Bellot S.C., Diaz-Guzman E. Modern use of extracorporeal life support in pregnancy and postpartum. *ASAIO J*. 2015;61(1):110–4. https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000000154.
89. Bataillard A., Hebrard A., Gaide-Chevronnay L. et al. Extracorporeal life support for massive pulmonary embolism during pregnancy. *Perfusion*. 2016;31(2):169–71. https://doi.org/10.1177/0267659115586578.

Сведения об авторах:
Хрыщанович Владимир Янович – д.м.н., профессор 2-й кафедры хирургических болезней, Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь. E-mail: vladimirkh77@mail.ru. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5353-205X. Scopus Author ID: 55791054400.
Скобелева Наталья Яновна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии, Белорусский государственный медицинский университет; врач акушер-гинеколог, зав. акушерским отделением патологии беременности УЗ «Клинический родильный дом Минской области», Минск, Республика Беларусь. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2267-579X.

About the authors:
Vladimir Ya. Khryshchanovich – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Surgical Diseases № 2, Belarussian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus. E-mail: vladimirkh77@mail.ru. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5353-205X. Scopus Author ID: 55791054400.
Natalia Ya. Skobeleva – MD, Postgraduate Student, Department of Obstetrics and Gynecology, Belarussian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus; Obstetrician-Gynecologist, Head of the Obstetric Department of Pregnancy Pathology, Clinical Maternity Hospital of Minsk Region, Minsk, Republic of Belarus. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2267-579X.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.