

УДК 618.2-06:616.131-005.6/7-089.5

Тромбоэмболия легочной артерии в акушерской практике

Ялонетский Игорь Зиновьевич¹; Прасмыцкий Олег Терентьевич¹, Ткачев Анатолий
Валентинович², Довгулевич Максим Вадимович³.

УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹

УО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»²

УЗ «6-я городская клиническая больница г.Минска»³

Тромбоэмболические осложнения являются актуальной проблемой современного акушерства и гинекологии, поскольку занимают ведущее место в структуре материнской смертности и приводят к тяжёлым отдалённым последствиям. Беременность повышает риск возникновения тромбозов. В статье рассматриваются этиология, патогенез, классификация, клиническая картина и современные подходы к профилактике и лечению тромбоэмболии легочной артерии у пациенток акушерского профиля. Для иллюстрации теоретического материала приводится клинический случай.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, тромбофилии, тромбоз, беременность, тромболитическая терапия.

Thromboembolism in obstetric practice

Yalonetsky Igor Zinovievich¹, Prasmytsky Oleg Terentievich¹, Tkachev
AnatoliyValentinovich², Dovgulevich Maxim Vadimovich³.

Belarusian State Medical University, Minsk¹

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk²

Clinical Hospital № 6, Minsk³

Thromboembolic complications are the actual problem of modern obstetrics and gynecology, as are at the forefront of maternal mortality and lead to serious long-term effects. Pregnancy increases the risk of thrombosis. The article discusses the etiology, pathogenesis, classification, clinical picture and modern approaches to prevention and treatment of pulmonary embolism in patients obstetric profile. To illustrate the theoretical material given clinical case.

Keywords: pulmonary embolism , thrombophilia , thrombophlebitis , pregnancy , thrombolytic therapy .

Тромбоэмболия лёгочной артерии (ТЭЛА) — это закупорка (окклюзия) артериального русла лёгких (ствола, правой или левой лёгочной артерии и/или их ветвей) тромботическими массами различного калибра, сформировавшимися в венах большого круга кровообращения (тромбоз глубоких вен (ТГВ) ног и илео-кавального сегмента, таза, т.е. в бассейне нижней полой вены, редко – в бассейне верхней полой вены), реже – в правом предсердии или в правом желудочке сердца. [10]. В результате чего развиваются спазм ветвей легочной артерии, острое легочное сердце, уменьшение сердечного выброса, снижение оксигенации крови и бронхоспазм [6,7]. Однако, в 50 % случаев причина развития тромбоэмболических осложнений остаётся неустановленной, такие тромбозы называют идеопатическими [3,8]. Для тромбоэмболических осложнений характерны тяжелое течение и высокая летальность. Ежегодно 0,1 % населения погибает от тромбоэмболии легочной артерии [3,8]. В развивающихся странах смертность по причине тромбоэмболии легочной артерии занимает третье место после сердечнососудистых заболеваний и онкологической патологии [3,6,8]. Отмечается рост тромбоэмболических осложнений при различных заболеваниях, увеличение частоты послеоперационных и посттравматических эмболий. Ранняя диагностика данных осложнений и своевременно начатая антикоагулянтная терапия снижает летальность от данной патологии в 4-6 раз [1,5,7,8].

Тромбоэмболические осложнения являются актуальной проблемой современного акушерства и гинекологии, поскольку занимают ведущее место в структуре материнской смертности [5,8] и приводят к тяжёлым отдалённым последствиям [1,5,7,8]. До 85 % женщин, перенёвших тромбоз глубоких вен во время беременности, в последующем страдают хотя бы одним из признаков посттромбофлебитического синдрома: хронической лёгочной гипертензией, трофическими язвами [5,7]. Беременность повышает риск возникновения тромбозов в 5-6 раз, что подтверждается присутствием всех трёх факторов триады Вирхова: замедление тока крови, повреждение стенки сосуда, изменение реологических свойств крови [1,6,12,14]. Многие авторы указывают, что сам по себе процесс гестации создает в материнском организме предпосылки к тромбоэмболическим осложнениям, так как при этом происходят природные физиологические изменения в виде повышения продукции факторов свертывания крови, снижения продукции ингибиторов свертывания и изменения в фибринолитической системе. Беременность обуславливает изменения кровотока в венах бедренно-подвздошного треугольника. Давление беременной матки приводит к нарушению венозного оттока и увеличению венозного давления в среднем

на 10 мм рт.ст. Увеличение уровня гестагенов во время беременности, так же способствует развитию венозного стаза [7,12,14,22]. В конце первого триместра беременности появляется венозный стаз, который формирует протромботический потенциал. В конце беременности отмечается такая особенность гемостаза, как гиперкоагуляция, что способствует тромбообразованию в венах малого таза и нижних конечностей. По данным некоторых авторов, до 20–24 % беременных женщин имеют эмбологенный тромбофлебит. [3,4,6,8,10,11,12,17]. Уже к 25-29 неделе беременности на 50% снижается скорость венозного кровотока, а к 36 неделе она становится минимальной и восстанавливается только к 6 неделе после родоразрешения [3,4,6,12]. При естественных родах и при операции кесарево сечение всегда присутствует повреждение вен таза. Кроме того значительную роль в развитии тромбоза играют врождённые и приобретённые тромбофилии [5,8]. Кроме физиологической перестройки беременность может осложниться развитием некоторых патологических состояний, для которых характерна циркуляция антител в кровеносном русле, которые повышают развития тромбозов и прерывания беременности. Распространенность этих антител у женщин с осложненной беременностью встречается в 5,5—30,5 раз чаще, чем у женщин с неосложненной беременностью. Повышают риск развития тромбоэмболических осложнений и инфекции TORHC-группы (Т — токсоплазмоз (toxoplasmosis); О — другие инфекции (others); R — краснуха (rubella); С — цитомегаловирусная инфекция (cytomegalovirus);Н — герпес (herpes simplex virus)), и прежде всего инфекция простого герпеса [10].

Согласно современным представлениям в акушерской практике у беременных и родильниц выделяют следующие факторы риска: кесарево сечение, особенно по ургентным показаниям; оперативное родоразрешение; поражения вен малого таза; роды до 36 недель; группа крови А(II); многоплодие; возраст старше 35 лет; ожирение; много родов в анамнезе; преэклампсия; варикозное расширение вен нижних конечностей; гнойно-воспалительные заболевания; сепсис; длительный (больше 4 суток) постельный режим до операции; дегидратация и повышение гематокрита вследствие многократной рвоты беременных, гастроэнтерита, бесконтрольного лечения слабительными средствами; длительная иммобилизация или фиксированные положения ног в автомобиле, самолете (больше 6 часов); катетеризация центральных вен; использование оральных контрацептивов; экстрагенитальная патология (ревматические пороки сердца; сердечная недостаточность; фибрилляция предсердий; сахарный диабет; полицитемия; злокачественные

новообразования; неспецифические воспалительные заболевания кишечника; нефротический синдром; гемоцистеинурия); химиотерапия; гиперкоагуляции (мутация фактора V Leiden; дисфибриногенемия; повышение уровня VIII фактора (дефицит антитромбина, дефицит протеинов С и S, нарушения синтеза тканевого активатора плазминогена)); врожденные тромбофилии (дефицит антитромбина III; дефицит С-протеина; дефицит S-протеина; антифосфолипидный синдром). ТЭЛА наиболее часто встречается в послеродовом периоде [3,17,20]. Более 80 % всех случаев происходит после операции кесарево сечение на 5–7-е сутки послеоперационного периода. К этому времени завершается формирование эмбологенного тромбоза. С учетом расширения диапазона физических нагрузок вполне вероятно нарушение непрочной связи тромба с венозной стенкой или его фрагментация, что и приводит к ТЭЛА. [10,20]. Наиболее частой причиной развития тромбоэмболии легочной артерии является тромбоз вен в бедренно-подвздошном треугольнике [4,5,12,18,20]. Стратификация риска венозной тромбоэмболии представлена в таблице 1 [10].

В 90% случаев ТЭЛА подозревают на основании клинических симптомов [6,12].

Острая тромбоэмболия проявляется яркой симптоматикой только при окклюзия более 30–50 % легочного артериального русла. Клиническая картина определяется гемодинамическими нарушениями, дыхательной недостаточностью и гипоксией. Крупные и/или множественные эмболы приводят к резкому возрастанию сосудистой резистентности легочного русла, и значительно увеличивается преднагрузки на правые отделы сердца. У одних пациентов это может привести к остановке сердца. У других в такой ситуации могут развиваться системная гипотензия, шок и смерть от острой правожелудочковой недостаточности. В случае адекватности срабатывания компенсаторных механизмов пациент погибает не сразу, но при отсутствии лечения быстро прогрессируют вторичные гемодинамические нарушения, особенно при рецидивировании тромбоэмболий в ближайшие часы.

Таблица 1. Категории риска материнской венозной тромбоэмболии во время беременности, после родов и после кесарева сечения (адаптировано из French Thrombophilia and Pregnancy consensus conference, 2003) по Грищенко О.В. с соавторами.

Популяция Риска	Популяция пациентов
----------------------------	----------------------------

<p>Очень высокий Риск</p>	<p>Анамнез множественных эпизодов венозной тромбоземболии. Пациенты, длительно получавшие антикоагулянты перед беременностью по поводу предшествующих эпизодов венозной тромбоземболии</p>
<p>Высокий риск</p>	<p>Анамнез венозной тромбоземболии без обнаружения факторов риска. Анамнез венозной тромбоземболии с одним из следующих биологических факторов риска: — дефицит антитромбина, антифосфолипидный синдром; — изолированная гомозиготная 20210А мутация фактора V Лейдена; — комбинированные гетерозиготные нарушения (особенно 20210А мутация + гетерозиготная аномалия Лейдена). Анамнез венозной тромбоземболии в течение предыдущей беременности или во время лечения эстрогенами</p>
<p>Средний риск</p>	<p>Анамнез венозной тромбоземболии с временными триггерными факторами во время предыдущего эпизода. Анамнез венозной тромбоземболии с одним из биологических факторов риска. Наличие биологических факторов риска, которые были асимптомными и определенными в контексте наследственной венозной тромбоземболии. Неотложное кесарево сечение. Кесарево сечение с обширной тазовой операцией. Наличие более 3 факторов низкого риска</p>
<p>Низкий риск</p>	<p>Нет факторов риска. Или наличие менее 3 следующих факторов: — возраст более 35 лет, ожирение (вес более 80 кг), варикозное расширение вен, гипертензия; — акушерские факторы: кесарево сечение, количество родов в анамнезе более 4, преэклампсия, длительный постельный режим, послеродовое кровотечение;</p>

	— сопутствующая тромбогенная патология: нефротический синдром, хроническое воспалительное заболевание толстого кишечника, интеркуррентная системная инфекция
--	--

Существенно ухудшают компенсаторные возможности и ухудшают прогноз заболевания сердечно-сосудистой системы. В более легких случаях гемодинамические нарушения менее выражены и клинически проявляются кровохарканьем, плевритом и другими симптомами инфаркта легкого [10].

До настоящего времени мы пользуемся клинической классификацией ТЭЛА (МКБ-10):

1) По остроте развития патологического процесса: острая; подострая; хроническая (рецидивирующая).

2) По объему поражения сосудов: массивная (сопровождается шоком/гипотензией); субмассивная (сопровождается дисфункцией правого желудочка без гипотензии); немассивная (нет гемодинамических нарушений или признаков правожелудочковой недостаточности).

3) По наличию осложнений: с развитием инфаркта легкого; с развитием легочного сердца; без упоминания о легочном сердце.

4) По этиологии: связанная с глубоким венозным тромбозом; амниотическая, связанная: с абортom, внематочной беременностью, беременностью и родами; идиопатическая (без установленной причины).

В новом руководстве Европейского общества кардиологов (2008) термины «массивная», «субмассивная», «немассивная» признаны некорректными. Предлагается стратификация пациентов на группы высокого и невысокого риска, а среди последних выделяются подгруппы умеренного и низкого риска. Высоким риском считается риск ранней смерти (смерти в стационаре или в течение 30 суток после ТЭЛА), превышающий 15 %, умеренным — до 15 %, низким — менее 1 %. Для определения риска рекомендуется ориентироваться на три группы маркеров: клинические, маркеры дисфункции правого желудочка и маркеры повреждения миокарда. Для группы высокого риска характерны: шок или гипотензия в течение 15 мин, вне связи с аритмией, гиповолемией или сепсисом; признаки дисфункции правого желудочка в виде ЭхоКГ-маркеров его дилатации,

гипокинезии или перегрузки, дилатации правого желудочка по результатам спиральной компьютерной томографии (КТ). Для высокого риска характерны также повышение уровня в крови мозгового натрийуретического пептида, повышение давления в полостях правых отделов сердца по результатам катетеризации сердца. Повреждение миокарда характеризуется положительным тестом на тропонин Т или I. В группе умеренного риска гемодинамика относительно стабильна, имеются маркеры дисфункции правого желудочка и повреждения миокарда. У больных с низким риском смерти на фоне стабильной гемодинамики не определяются признаки дисфункции правого желудочка и повреждения миокарда [10].

Вероятность ТЭЛА можно оценить по шкале M.W. Roges и P.S. Wells (2001) или, так называемой, Женевской шкале (G. le Gal et al., 2006), которые приведены в табл.2. [5].

ТЭЛА характеризуется неспецифической клиникой и схожестью с другими заболеваниями. Тем не менее в 90 % случаев предположение о ТЭЛА основывается на клинических симптомах. Все симптомы подразделяются на общие, функциональные, болевые и застойные [3,8,11,13,16]. Эти симптомы формируют симптомокомплексы, развивающиеся при ТЭЛА. К ним относятся: острая сердечно-сосудистая недостаточность, острая коронарная недостаточность, острая асфиксия, церебральный синдром, абдоминальный синдром, аллергический синдром. [3,8,10,11]. Наиболее частыми симптомами ТЭЛА являются инспираторная одышка, тахикардия (более 100 уд./мин.), боль в грудной клетке, кровохарканье, лихорадка (более 38,50С), сухой кашель. Выслушиваются хрипы в легких. Отмечается возбуждение и чувство “страха смерти”, потливость, бледность или цианоз, падение АД, обморок [1,3,4,5,6,8,10,11,12,17,22,23].

Таблица 2. Оценка клинической вероятности ТЭЛА: по шкале Wells и пересмотренной Женевской шкале

Пересмотренная Женевская шкала		Шкала Wells	
Параметр	Баллы	Параметр	Баллы
Предрасполагающие факторы			
Возраст > 65 лет	+1	ТГВ или ТЭЛА в Анамнезе	+1,5
ТГВ или ТЭЛА в анамнезе	+3		
Хирургическая операция или перелом в течение 1 месяца	+2	Недавняя хирургическая операция или иммобилизация	+1,5

Злокачественное новообразование на активной стадии	+2	Рак	+1
Симптомы			
Односторонние боли в нижних конечностях	+3		
Кровохаркание	+2	Кровохаркание	+1
Клинические признаки			
Частота сердцебиений		Частота сердцебиений	
74-94 удара/мин	+3	> 100 ударов/мин	+1,5
≥ 95 ударов/мин	+5		
Боли в глубоких венах нижних конечностей при пальпации и односторонний отек	+4	Клинические признаки ТГВ	+3
		<i>Клиническая оценка:</i> Альтернативный диагноз менее вероятен, чем ТЭЛА	+3
Клиническая вероятность	Итого:	Клиническая вероятность 3 уровня	Итого:
Низкая	0-3	Низкая	0-1
Средняя	4-10	Средняя	2-6
Высокая	≥ 11	Высокая	≥7
		Клиническая вероятность 2 уровня	
		ТЭЛА маловероятна	0-4
		ТЭЛА вероятна	>4

Изменение состояния пациента при ТЭЛА происходит внезапно. Он становится беспокоен или апатичен. При окклюзии мелких ветвей легочной артерии может отмечаться лишь общая слабость. Такая тромбоэмболия может протекать без клинических проявлений [17,20]. Пациенты могут жаловаться на стеснение в груди, чувство сдавления в сердце. Отмечается появление боли в плечах и лопатках. Типичным является развитие быстро

прогрессирующей тахикардии. Характерно резкое падение артериального давления. Кожа может приобретать бледный или сероватый оттенок. При массивной ТЭЛА внезапно появляется цианоз шеи и верхней половине туловища. При окклюзии мелких ветвей легочной артерии цианоз возникает только на губах и крыльях носа. По мере развития острой правожелудочковой недостаточности развиваются диспноэ или тахипноэ. Наблюдается набухание шейных вен и патологическая пульсация в эпигастрии. Над мечевидным отростком аускультативно выслушивается систолический шум и “ритм галопа”. Над легочной артерией выслушивается акцент II тона, однако, из-за физиологической умеренной гипертензии в малом круге кровообращения, у беременных значение этого симптома нивелируется. Важным признаком при ТЭЛА является кровохарканье, которое обычно появляется на 3-7 сутки и указывает на развитие инфаркта легкого [3,8,10,11]. В зоне эмболии возможно развитие экссудативного реактивного плеврита, который проявляется острой болью в груди, усиливающейся при дыхании и кашле. Раздражение эмболом нервных окончаний в стенке легочных артерий вызывает нестерпимую боль. При тяжелых расстройствах гемодинамики нарушается микроциркуляция, в результате чего присоединяются острая почечная недостаточность и церебральные нарушения (гипоксемия, судороги, рвота, сонливость, обмороки, кома). На 2-5 неделе после ТЭЛА может развиваться аллергический синдром, включающий в себя появление кожной сыпи, зуда и эозинофилии [3,8,11,19]. При инфаркте легкого может отмечаться желтуха, чаще — у больных с сердечной недостаточностью или вследствие гипербилирубинемии, вызванной разложением гемоглобина в очаге инфаркта [3,8,10,11,19]. Дебютом ТЭЛА у беременных может стать кратковременный обморок или потеря сознания, которые могут быть недооценены как симптом тромбоэмболии. Ведение беременных при ТЭЛА или при высоком риске ее развития осуществляется по определенному алгоритму, который включает в себя: выделение групп риска развития ТЭЛА и проведение ее профилактики, диагностику ТЭЛА при появлении клинических симптомов, комплексное лечение пациенток с ТЭЛА, решение вопроса о возможности вынашивания беременности, ведение беременности и родоразрешения [6,13,18].

Ряд авторов разделяет методы исследования при тромбоэмболии легочной артерии на 3 группы: обязательные, верифицирующие и уточняющие [6,8]. Обязательные исследования (контроль АД, регистрация электрокардиограммы, рентгенография органов грудной клетки, эхокардиография, анализ газов крови, определение Д-димеров в крови, тропонина Т и I, МВ-

фракции креатинфосфокиназы) проводятся всем пациентам с подозрением на ТЭЛА [8,12,18,20]. Верифицирующие исследования (ангиопульмонография, спиральная компьютерная томография и вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких) позволяют определить локализацию, характер и объем эмболии. Уточняющие исследования (чреспищеводная эхокардиография, УЗИ вен нижних конечностей, тазовых вен, нижней полой вены, импедансная плетизмография вен нижних конечностей, контрастная флебография, флебосцинтиграфия с Tc99m) выявляют источник эмболизации легочной артерии [3,7,8,13].

При подозрении на ТЭЛА у беременных диагностику необходимо начинать с определения уровня Д-димеров и ЭКГ [7]. Однако уровень Д-димеров у беременных не является специфичным маркером ТЭЛА, так как при беременности он повышается до 1000 мкг/л [5,6,7,8,12,16,19,20]. Диагностически значимо нарастание Д-димеров до 2000 мкг/л и более наряду с клиническими проявлениями ТЭЛА [8,20]. Электрокардиография позволяет диагностировать признаки перегрузку правых отделов сердца и ишемию миокарда [5,7,8,9,13]. Для массивной тромбоэмболии характерны нарушения метаболических процессов в правом желудочке, которые проявляется тахикардией, блокадой правой ножки пучка Гиса, экстрасистолией, мерцанием и трепетанием предсердий. ЭКГ-признаками острого легочного сердца (синдром Мак Джин-Уайта, проявляется в 65-81% случаев) у пациентов с ТЭЛА являются: отклонение электрической оси вправо; выявление патологического зубца P-pulmonale (в отведениях III, AVF, V1,V2); неспецифические изменения комплекса RS-T (в отведениях III, AVF, V1, V2); блокада правой ножки пучка Гиса; экстрасистолия, тахикардия [5,8,10,11,12,17,23]. Рентгенологические признаки ТЭЛА малоспецифичны и выявляются только у 40% пациентов и помогают исключить другие причины одышки и боли в грудной клетке [4,5,6,7,9,16,17,19]. К ним относятся: выбухание легочного конуса; резкое расширение корня легкого; расширение тени сердца вправо; картина “ампутации ветвей легочной артерии”; снижение прозрачности ишемизированного легкого; обеднение легочного рисунка (симптом Вестермарка); наличие треугольной тени инфаркта (признак Хамсера); высокое и неподвижное стояние купола диафрагмы на стороне поражения; плевральный выпот [4,6,7,8,12,17]. ЭхоКГ имеет большое значение и используется для дифференциальной диагностики ТЭЛА с другой патологией сердечно-сосудистой системы [13]. Для ТЭЛА характерны: гипертрофия, дилатация и гипокинезия правого желудочка; трикуспидальная регургитация; тромбы в легочном русле или сердце;

признаки легочной гипертензии; перикардальный выпот; парадоксальное движение межжелудочковой перегородки; утолщение передней стенки правого желудочка и межжелудочковой перегородки в ранние сроки развития ТЭЛА. [5,6,8,13]. Исследование газового состава крови у пациенток с ТЭЛА позволяет выявить гипоксию и гипокапнию, однако у 15% газовый состав артериальной крови может оставаться нормальным [5,6,8,10,11,12,13]. При повышении уровня Д-димеров применяется компрессионная ультрасонография вен нижних конечностей. Выявление проксимального тромбоза глубоких вен является достаточным критерием для назначения антикоагулянтной терапии без дальнейшей диагностики [5,6,11,22]. Спиральная компьютерная томография применяется при отсутствии результатов предыдущих исследований. Она помогает визуализировать тромбоз эмболы в легочных артериях до субсегментарного уровня легочных артерий [5,16,17,23]. Метод вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии не инвазивен и высокоинформативен. Он основан на внутривенном введении меченных технецием (Tc_{99m}) частиц макроагрегатов альбумина и позволяет выявить участок легких с нарушенным кровоснабжением - "холодный очаг". [5,6]. Для ТЭЛА характерно выявление гипоперфузии легких на фоне нормальной вентиляции (перфузионно-вентиляционное несоответствие) [5]. Ангиопульмонография является одним из самых информативных методов диагностики легочных эмболий, так как позволяет верифицировать дефект наполнения сосуда и его "ампутацию" в результате закупорки тромбом, что позволяет определить точную локализацию даже малых тромбов до 1-2 мм в субсегментарных артериях. Однако, его применение ограничено в связи с высоким риском осложнений и значительной лучевой нагрузки на плод [3,5,6,8,12,20].

При ТЭЛА у беременных и после родов стратегия лечения зависит от степени риска и по некоторым позициям отличается от стандартной. Лечение подтвержденной тромбоз эмболии разделяется на симптоматическое и специфическое [5,6,9]. В рамках симптоматической терапии: проводятся реанимационные мероприятия оксигенотерапия, при необходимости – искусственная вентиляция легких (при нарастающей гипоксемии, $paO_2 < 60$ мм. рт. ст.); при падении уровня систолического артериального давления (САД) < 90 мм.рт. ст., показано внутривенное введение гидроксиэтилированного крахмала объемом не более 500 мл (до достижения САД более 100 мм. рт. ст.), с инотропной целью используют допамин, добутамин; для купирования болевого синдрома применяют промедол, фентанил с дроперидолом, морфин (при развитии отека легких и неэффективности других препаратов);

для купирования бронхоспазма и артериолоспазма вводится внутривенно 1 мл P_gE₂ (простенон, протин), если эффекта не последовало показано повторное внутривенное введение 1 мл P_gE₂, так же возможно применение атропина дозе 0,5 мл1% раствора; показано назначение ингибиторов фибринолиза (внутривенно капельно вводятся трасилол или контрикал в дозе 20000 - 50000 ЕД); для предупреждения развития инфарктпневмонии применяются антибиотики широкого спектра действия (цефалоспорины, макролиды, полусинтетические пенициллины) [6,7,12,13,22]. Главная роль в ведении больных с ТЭЛА принадлежит антикоагулянтной терапии. Своевременно начатая и активная антикоагулянтная терапия значительно уменьшает риск смерти и рецидивов тромбоэмболий, и поэтому рекомендуется не только у лиц с подтвержденным диагнозом, но и при достаточно высокой вероятности ТЭЛА еще в процессе диагностики [10]. Системный тромболитис во время беременности показан только при развитии массивной тромбоэмболии легочной артерии. Он максимально эффективен в первые 24-72 часа.[3,6,11,13]. Проведение тромболитиса абсолютно противопоказано при внутреннем кровотечении, недавно перенесенном внутричерепном кровоизлиянии, первые 15 суток послеоперационного и послеродового периода [11,13]. В клинической практике сегодня применяются стрептокиназа, урокиназа и тканевой активатор плазминогена (альтеплаза) [3,13]. Схемы тромболитиса представлены в таблице 3 [4,5,6,13]..

Таблица 3. Схемы проведения системного тромболитиса, в зависимости от выбранного препарата

Лекарственное средство	Стартовая доза	Поддерживающая доза	Примечание
Стрептокиназа	250 000 Ед разводится 30 мл 0,9% раствора хлорида натрия и вводится внутривенно за 30 минут (с помощью шприцевого дозатора, скорость 2 мл в час)	продолжить инфузию препарата со скоростью 100 000 Ед в час в течение 24 часов.	Перед процедурой ввести внутривенно гидрокортизон 100 мг или преднизолон 90 – 120 мг, а так же 2 мл 2% раствора хлорпирамина.
Урокиназа	4400 Ед/кг вводится внутривенно в течение	инфузия в течение 12 часов со скоростью	Повторно ГКС вводятся через 12

	10 минут	4400 Ед/кг/час.	часов.
Альтеплаза	вводится внутривенно болюсно в дозе 15 мг в течение 15 минут.	Затем внутривенно вводят 0,75 мг/кг за 30 минут, а в дальнейшем 0,5 мг/кг в течение 60 минут.	

Эффект от применения альтеплазы наступает через 15 минут, что определяет ее преимущество по сравнению с другими тромболитиками [5]. Однако, принимая решение о проведение системного тромболитика, в акушерстве следует помнить, что достоверных данных об его эффективности и безопасности для матери и плода в настоящее время нет [3,11,20,21,22]. После тромболитика необходимо назначения антикоагулянтной терапии для профилактики ретромбоза, основанной на применении нефракционированного и низкомолекулярных гепаринов, а так же оральных антикоагулянтов непрямого действия [8,11,12,13,15,17,24]. В акушерстве целесообразно применять нефракционный или низкомолекулярный гепарин, поскольку они не проникают через плаценту и не вызывают побочные эффекты со стороны плода [3,4,5,6,8,12,13,15, 16,17,19,20,22,23]. Быстрый эффект достигается назначением нефракционированного гепарина (НФГ). При высокой вероятности ТЭЛА допустимо начинать вводить гепарины до получения результатов объективного исследования (100 Ед/кг в течение 5 минут), что будет препятствовать дальнейшему росту и образованию тромба [1,3,5,12,13,16,18,22]. По показаниям одновременно с гепарином может быть показана трансфузия свежзамороженной плазмы из расчета 10 -15 мл/кг [13]. При применении НФГ (цель гепаринизации – увеличение АЧТВ в 1,5-2 раза) надлежит осуществлять контроль АЧТВ через 6 часов, в последующем, после подбора индивидуальной дозы – через 12-24 часа. После купирования острой фазы ТЭЛА следует перейти на титрование НФГ в дозе 30000 - 50000 ЕД в сутки, далее 1000 – 2000 Ед/час. Через 5-7 дней терапии нефракционный гепарин начинают вводить подкожно, либо заменяют на низкомолекулярные гепарины [4,6,17]. Раз в три дня необходимо контролировать МНО, количество тромбоцитов и антитромбина III [1,4,6,13]. При возникновении кровотечения, показано внутривенное введение протамина сульфат 50-100 мг, после чего через 15 мин контролируют АЧТВ и принимают решение о возобновлении титрования гепарина [12,13,23]. Схема коррекция дозы НФГ представлена в таблице 4 [13].

Таблица 4. Схема коррекция дозы НФГ по динамике увеличения АЧТВ.

Увеличение АЧТВ (в х раз)	Коррекция дозы гепарина
АЧТВ < x 1,2	Повторный болюс + титрование
АЧТВ = x 1,2 – 1,5	Болюс 2000* – 2500 Ед + увеличение дозы титрования на 2 Ед/кг в час.
АЧТВ = x 1,5 – 2,3	Коррекция не требуется
АЧТВ = x 2,4 – 3,0	Снижение дозы титрования на 2 Ед/кг в час.
АЧТВ > x 3,0	Прекратить титрование на 1 час, затем титровать снизив дозу на 4 Ед/кг в час.
* - для пациенток массой менее 80 кг.	

При проведении антикоагулянтной терапии следует осуществлять тщательный мониторинг гемостаза (табл.5).

Некоторые авторы рекомендуют одновременно с применением гепарина назначать препараты кальция в дозе 1500 мг/сутки для профилактики остеопороза [8,13,20,23]. В таблице 4 приведена схема коррекции дозы НФГ по динамике увеличения АЧТВ. Внутривенную инфузию гепаринов (НФГ и НМГ) необходимо прекратить за 4-6 часов, а подкожное введение за 12-24 часа до родоразрешения [6,8,12,20,22,23].

Таблица 5. Основные критерии контроля антикоагулянтной терапии у беременных

Антикоагулянт	Критерии контроля гемостазиограммы	
	исследуемый показатель	необходимое значение
НФГ (гепарин)	АЧТВ	В 1,5—2 раза выше нормы
НМГ (фрагмин, фраксипарин, клексан)	D-димер	Не выше 500 мкг/л
	ПДФ	Не выше 2—5 мкг/мл
Непрямые антикоагулянты (варфарин)	МНО	Должно составлять от 2 до 3
	или ПТВ	В 1,5—2 раза выше нормы
НФГ, НМГ, непрямые антикоагулянты	Фибриноген, число Tr, Fg, Ht, антитромбин III, печеночные трансаминазы, протеины крови	В пределах нормальных физиологических величин

При незапланированных родах их отменяют сразу после начала родовой деятельности [6]. Антикоагулянтную терапию необходимо проводить 3 - 6 месяцев во время беременности и 6-12 недель после родов [3,12,13,16,22], а так же до 12 месяцев женщинам с антифосфолипидным синдромом, тромбофилиями и при сочетании тромбофилии с рецидивами венозного тромбоза [6,7,22]. После родов целесообразнее применять НМГ [14,20]. Их назначение возможно через 3-6 часов после родов или 6-8 часов после кесарева сечения. Во избежание возникновения спинальной и эпидуральной гематомы, не рекомендуется проводить региональную анестезию в течение 24 часов после приема последней терапевтической дозы гепарина и в течение 12 часов после последней профилактической дозы [5,14,20,22]. В связи с выраженными побочными эффектами, применение оральных коагулянтов (варфарин) во время беременности противопоказано [3,12,15,22]. Назначение варфарина возможно в послеродовом периоде со 2-3 дня, параллельно с введением гепаринов, стартовая доза препарата 5 мг в сутки. По достижении увеличения МНО (контроль 1 раз в сутки) в 2 раза гепарины отменяются, а терапия варфарином продолжается до 12 недель [5,6,7,14,20].

Кава-фильтры используют только при противопоказаниях к антикоагулянтной терапии, ее осложнениях и рецидивирующей ТЭЛА с формированием легочной гипертензии, а так же если обширная тромбоэмболия возникает за 2 недели до родов [1,4,8,13,19,20,21]. Установки кава-фильтров противопоказана при септицемии и неконтролируемой коагулопатии [8,13,23]. При рецидивирующей ТЭЛА производят перевязку нижней полой вены, если источником тромба являются вены таза – перевязку правой яичниковой вены [6,8,13,17,20,22]. Альтернативой может быть транскутанное извлечение тромба или его разрушение катетером [5,8,13,22]. Если источником тромба является полость таза, осуществляется перевязка правой яичниковой вены [19]. При массивной ТЭЛА, применяется эмболэктомия в отсутствии эффекта от консервативной терапии [6,8,13,17,20,22]. Альтернативными методами является транскутанная эмболэктомия, а также разрушение тромба с помощью специального катетера [5,8,13,22].

Методом выбора родоразрешения у пациенток с ТЭЛА является операция кесарева сечение, которое противопоказано, если пациентка находится в крайне тяжелом состоянии если родовая деятельность отсутствует. При удовлетворительном состоянии женщины и плода возможно родоразрешение через естественные родовые пути, но при условии, что

эпизод ТЭЛА имел место не менее 1 месяца назад и у пациентки установлены кава-фильтры [13].

Важным фактором предотвращения тромбоэмболических осложнений является их рациональная неспецифическая профилактика. Которая включает в себя применение средств, усиливающих антитромботические свойства стенки сосудов, такие как фитин, глутаминовая кислота (назначаются за 2-3 недели до родов и в течение 2-3 недель после родов); использование эластического трикотажа; применение неинвазивной низкочастотной гемоманнитотерапии [5,7]. При выявлении флоттирующего тромба нижних конечностей целесообразна чрескожная имплантация кава-фильтра. Возможно применение флеботонические средства (венорутон, детралекс, лиотон-гель, гепариновая мазь, троксевазиновая мазь). Важно обеспечить адекватное обезболивание в родах [1,6,11,12].

Тромбоэмболические осложнения увеличивают инвалидизацию пациенток и ухудшают качество их жизни. Тромбоэмболия легочной артерии относилась к непредотвратимым причинам материнской смертности. Однако, достижения современной медицинской науки позволяют, в ряде случаев, снизить материнскую и перинатальную смертность [8,9,14,20,21,22].

Клинический случай. Пациентка Н., 27 лет, поступила в отделение патологии беременности с диагнозом: Беременность 235 дней. Угрожающие преждевременные роды. Гестационный пиелонефрит. Хронический гастрит. Лабораторно: ОАМ: уд.вес – 1015, кисл., L-2-3, ураты ++; ОАК: WBC – 11.39×10^9 , RBC – 4.32×10^{12} , HGB – 120 g/l, PLT - 191×10^9 , СОЭ – 32 мм/час. В течение 10 дней получала: 3% раствор брома по 1 ст.л. 3 раза в день, гинепрал по 20 мкг 1 раз в сутки внутривенно, веропамил 80 мг внутрь 1 раз в сутки, дексаметазон 8 мг 3 раза в сутки внутримышечно (3 дня), цефотаксим 1 г. 3 раза в сутки внутримышечно, уролесан. На основании клинико-лабораторных и инструментальных данных (КТГ, УЗИ) состояние пациентки и плода расценивалось как удовлетворительное, с положительной динамикой. На 10 сутки пребывания в стационаре пациентке внезапно стало плохо (упала в душе): жалобы на чувство страха и нехватку воздуха. Пациентка была незамедлительно доставлена в ОИТР. В сознании, адекватна, неврологических знаков нет. Отмечается умеренный цианоз верхней половины туловища, лица, шеи, ногтевых фаланг, акроцианоз. АД=96/62 мм.рт.ст, тоны сердца приглушены, ритмичны, ЧСС=Ps=118 уд./мин, SpO₂ на фоне инсуффляции кислорода – 96–98%. В легких жесткое дыхание с обеих сторон, хрипов нет, ЧД

18 в мин. ЭКГ: ритм синусовый, выраженная тахикардия, вертикальная ЭОС, выраженные изменения миокарда верхушки и задне-боковой области. Рентгенологически: Легкие воздушны, легочной рисунок обогащен в верхних отделах слева, синусы свободны, талия сердца сглажена, определяется выбухание второй дуги. УЗИ матки: размеры плода соответствуют 37 нед. беременности, ПМП – 3140, нарушение МППК Ia ст. Гемостаз: АЧТВ – 23.3”, фибриноген – 9,8 г/л, Д-димеры – 3066 нг/мл. КОС: Ph – 7,348, pCO₂ – 36.8 мм.рт.ст., pO₂ – 53.8 мм.рт.ст., sO₂ – 86,3%. ОАК: WBC – 14,8x10⁹, RBC – 4.35x10¹², HGB – 126 г/л, PLT – 292 x10⁹, СОЭ – 32 мм/час.; БАК: мочевины – 2,63 ммоль/л, креатинин – 0,069 ммоль/л, Белок – 62 г/л, альбумин – 35,6 г/л, другие показатели – в норме. На основании клинико-лабораторных и инструментальных данных пациентке выставлен диагноз: Беременность 244 дня. Угроза прерывания беременности (купирована). Нарушение ФПК Ia ст. Компенсированное состояние плода. ТЭЛА мелких ветвей из неустановленного источника. НИ, ХСН ФК II. Назначено лечение: гепарин 10 000 внутривенно болюсно с переходом на титрование 1000 Ед/час, цефотаксим 1,0 два раза в сутки, диазепам 10 мг однократно внутримышечно, актовегин 10 мл внутривенно 1 раз в сутки, эмоксипин 500 мг внутривенно 1 раз в сутки, метпрезон 250 мг внутривенно однократно, раницидин 50 мг внутривенно 1 раз в сутки, веропамил 80 мг внутривенно через 8 часов, инфузионная терапия под контролем гемодинамики и диуреза. Пациентка была осмотрена неврологом, окулистом, хирургом. Состояние пациентки стабилизировалось. АЧТВ – 55,2, ПВ - 15,5, ПТИ –0,903, Д-димеры – 4865. Через 10 часов у пациентки началась родовая деятельность, на фоне схваток АД 110/67 мм.рт.ст., ЧСС до 130, ЦВД 12 см.вод.ст., на мониторе синусовый ритм. Было принято решение о родоразрешении операцией кесарево сечение по жизненным показаниям, риск анестезии –VII по ААА, соматический статус - IV^{св} по ASA, в плане анестезии – общая анестезия с ИВЛ, продленной в раннем послеоперационном периоде. В связи с подготовкой к операции прекращено титрование гепарина и назначено 0,3 мг атропина, трансфузия одногруппной СЗП для коррекции системы гемостаза, с целью стабилизации клеточных мембран – 250 мг метпрезона. После быстрой последовательной индукции (дормикум 15 мг, фентанил 0,05 мг, дитилин 160 мг) – интубация трахеи (трубка №7,5) без особенностей, ИВЛ аппаратом МК-1-2 (VCV: Vd – 500мл, ЧД – 12 в мин., I:E=1:2, FO₂ 4 л/мин). Гемодинамика была стабильная: АД-120/85 мм.рт.ст., ЧСС-95 в мин., ЦВД-13 см.вод.ст., дыхание проводилось во всех отделах, SpO₂ -99%, EtCO₂-30-32. На 3-й минуте операции извлечен живой мальчик массой 2600 г., 48 см., по Апгар 6 баллов. Анестезия углублена (дормикум 20

мг, дитилин 40 мг, фентанил 0,2 мг). С утеротонической целью начата инфузия окситоцина 10 Ед и простаина 0,75 мг. При ревизии брюшной полости выявлен выраженный варикоз вен нижнего сегмента матки. На 20 мин. операции, во время погружения матки в брюшную полость, состояние пациентки резко ухудшилось. Молниеносно развились выраженный цианоз лица, шеи и надключичных областей, бледность и мраморность кожи и слизистых. АД-90/50 мм.рт.ст., ЧСС – 110 в мин., ЦВД – 30 см.вод.ст. Дыхание проводилось во всех отделах жесткое, в нижне-боковых – ослабленное, SpO₂ – 99%, EtCO₂ резко снизилось до 20. Пациентке незамедлительно была начата инфузия дофамина в дозе 4 мкг/кг/мин, введено 250 мг метпрезона. Резкое ухудшение состояния пациентки было расценено как рецидив ТЭЛА и установлен диагноз: Беременность 244 дня, осложнившаяся ТЭЛА из варикозно расширенных вен бассейна правой маточной артерии. Первые преждевременные роды путем операции кесарево сечение с хирургической деваскуляризацией в связи с острой гипоксией плода с началом родовой деятельности. Рецидивирующая субмассивная ТЭЛА. Кардиопульмональный шок 2-3. Подострое легочное сердце. ДН III. Учитывая продолжающуюся операцию от системного тромболитика решили воздержаться, внутривенно введено 5000 Ед гепарина с последующим его титрованием 1000 Ед/час на фоне продолжающейся трансфузии одногруппной СЗП, взяты лабораторные тесты. КОС: Ph – 7,083, pCO₂ – 62,3 мм.рт.ст., pO₂ – 54.4 мм.рт.ст., sO₂ – 71,3%, sBE - -11,7. Гемостаз: АЧТВ – 35,2, фибриноген 6,8 г/л, Д-димеры – 2780 нг/мл. На ЭКГ выраженная перегрузка правых отделов. Рентгенологически без динамики. С целью коррекции ацидоза было перелито 200 мл 4% соды, с целью купирования легочной гипертензии внутривенно ввели 10 мг морфина и 40 мг фуросемида, с церебропротекторной целью внутривенно были введены актовегин 10 мл, витамины В₁ и В₆ по 20 мг, с антибактериальной целью - 0,5 г циплопиема. Учитывая тяжесть состояния и нестабильность гемодинамики было налажено титрование дофамина в дозе до 7 мкг/кг мин., левонора в дозе до 0,05 мкг/кг мин. и морфина 2 мг/час. Принимая во внимание тяжесть состояния женщины, было решено продолжить интенсивную терапию в условиях операционной. После окончания операции пациентка переведена на ИВЛ аппаратом Rafael в режиме P-SIMV: P_{sup}=P_{cont}=15 см.вод.ст., PEEP=6 см.вод.ст., f=10 в мин., I:E=1:2, FiO₂=0.5 – 0,35, tr- 4 л/мин. При этом достигались: Vd= 800 мл, SpO₂ – 100%, EtCO₂ – 25-32, C_{stat}- 42-92 мл/см вод.ст. Седация обеспечивалась титрованием дормикума в дозе 5-15 мг/час и фентанила в дозе до 0,05 мг/час, а так же морфина до 1-2 мг/час. Признаки кровотечения отсутствовали, диурез составлял около 200 мл/час. Совместно с гематологами

была разработана схема гепаринотерапии (1200Ед/час) и согласовано применение альтеплазы при ухудшении состояния пациентки, а для профилактики осложнений тромболизиса были зарезервированы адекватные объемы одногруппной СЗП и октаплекса. Так же, были усилены антибактериальная терапия (цилопинем 0,5 внутривенно через 6 час.), церебропротекторная терапия, принято решение о подавлении лактации (достинекс со 2-х суток), назначены глюкокортикоиды из расчета 1 мг/кг в сутки по преднизолону. На фоне стабилизированного состояния через 16 часов пациентка была переведена в ОИТР, где продолжались интенсивная терапия и мониторинг. КОС: Ph – 7,4, рСО₂ – 36 мм.рт.ст., рО₂ – 98,6 мм.рт.ст., sO₂ – 71,3%, sVE= -0,1. Гемостаз: АЧТВ – 50,7, ПТВ- 15,9, фибриноген 4,9 г/л, Д-димеры – 1350 нг/мл. ЭхоКГ: полости правых отделов сердца умеренно расширены, относительная недостаточность трикуспидального клапана (регургитация 3-4 ст.) с градиентом 40 мм.рт.ст., ПМК Iст. передней створки 4,8 мм с митральной регургитацией I ст., диастолическая дисфункция левого желудочка по I типу, легочная гипертензия (ДЛА=60 мм.рт.ст.), нижняя полая вена расширена и на вдохе не коллабирует. В связи с анемией (HGB = 85 г/л) на вторые сутки потребовалась трансфузия одногруппных отмытых эритроцитов 600 мл. К третьим суткам были отменены инотропные препараты, доза гепарина снижена до 1000 Ед/час, назначены гептрал и пентоксифиллин в терапевтических дозировках, объем инфузии уменьшен до 1200 мл и начались респираторные тренировки после чего пациентка была переведена на самостоятельное дыхание и экстубирована. С 5 суток было отменено титрование гепарина и назначен фрагмин в дозе 100 МЕ/кг с последующим подбором дозы варфарина (начиная с 5 мг в сутки) под контролем МНО. Клинико-лабораторная стабилизация состояния пациентки позволила к 11 суткам значительно снизить агрессивность интенсивной терапии, ограничив ее назначением антикоагулянтов (фрагмин и варфарин), противоязвенных препаратов (омепразол 40 мг в сутки), антиаритмических (этагизин 25 мг в сутки) и диазепама 10 мг на ночь. КТ органов грудной клетки, выполненное по стабилизации состояния пациентки, подтвердило ТЭЛА мелких ветвей S4,5,8. На 12 сутки пациентка была переведена в акушерское отделение. На 21 сутки она была выписана из стационара и продолжает прием варфарина (уже 11 месяцев) в дозе 7,5 – 5 мг в сутки при этом МНО в пределах 1,8 – 2,2. Ребенок растет и развивается нормально.

Литература

1. Венозные осложнения у беременных/ В. И. Медведь, В. А. Бенюк, С. Д.Коваль / Медицинские аспекты здоровья женщины № 7-2010,-с. 29-33.

2. Диагностика и лечение острой тромбоэмболии легочной артерии/ Национальные рекомендации/ Минск 2010
3. Клинические лекции по акушерству и гинекологии. Том 1. Акушерство/под ред. А. Н. Стрижакова, А. И. Давыдова, И. В. Игнатко.-М.:Медицина,2010.-с.473-495.
4. Макацария, А. Д., Бицадзе О. В. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. – М.: «Триада Х»-с. 101-904.
5. Национальные рекомендации по диагностике и лечению острой тромбоэмболии легочной артерии/ С. Г. Суджаева, Ю. П. Островский, О. А.Суджаева, Н. А. Казаева.-М.: 2010.-с.4-12, 14-22, 39-42, 57-66.
6. Пересада, О. А. Актуальные проблемы акушерства и гинекологии-Минск: ФУА-информ,-2009.-с.66-96.
7. Пересада, О. А. Репродуктивное здоровье женщин: Руководство для врачей.- М.:МИА,2009.-с.460-508.
8. Тромбгеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике: Руководство для врачей/ под ред. А. Д. Макацария.-М.:МИА,-2011.-с.91-142.
9. Тромботические состояния в акушерской практике/под ред. Ю.Э.Доброхотовой, А. А. Щеголева.-М.:ГЭОТАР-Медиа,-2010.-с.69-72.
10. Тромбоэмболия в акушерской практике/ Грищенко О.В., Коровай С.В./ Медицина неотложных состояний №3 (34)-2011,-с.33-43.
11. Тромбоэмболические осложнения во время беременности и в послеродовом периоде/ Смирнова Т.А., Климантович А.И., Дейчик Д.А./ Медицинский журнал №2-2012,-с. 106 - 112.
12. Тромбоэмболические осложнения в акушерской практике / Е. Н. Зеленко, Л. А. Смирнова, В.А. Змачинский, С. Л. Воскресенский.-Минск: БелМАПО,2010.-с 3.-33.
13. Харкевич, О. Н., Курлович И. В., Коршикова Р.Л. «Ведение беременности и родов у женщин с тромбоэмболией легочной артерии» / Медицинские Новости, 2007. – №2. – т.1. – с. 19-28.
14. Ageno, W., Squizzato A., Garcia D. et al. Epidemiology and risk factors of venous thromboembolism // Semin. Thromb. Hemost. – 2006 Oct.; 32 (7).-p. 651-8.
15. Andra, H. James. Venous Thromboembolism in pregnancy // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.-2009, 29.-p.326-331.

16. James Drife. Thromboembolism.Reducing maternal death and disabilityduring pregnancy// British Medical Bulletin.-2003.-67 (1).-p.177-190

17. Johenna Weiss, Ramada S. Smith Неотложные состояния в акушерстве //Акушерство и гинекология под ред.Алана Х.Де Черни, Лорена Натана,т.1М.:МЕДпресс-информ.-2008.-с.745-750.

18. Lee T. Dresang, Pat Fontaine, Larry Leeman, Valery J. King. Venous Thromboembolism During Pregnancy//American Family Physician.-2008.-№15;77(12).-p.1709-1716.

19. Maristella D’Uva, Pierpaolo DiMicco, Ida Strina, Giuseppe De Placido.Venous Thromboembolism and Pregnancy//Journal Of Blood Medicine.-2010.-№1.-p.9-12.

20. Martin N. Montoro.Venous Thromboembolism and Inherited Thrombophilias /Managment of Common Problems in Obstetrics and Gynecology edited by T.Murphy Goodwin, Martin N. Montoro, Laila Muderspach, Richard Paulson, Subir Roy.-S.:Wiley-Blackwell,-2010.-p.117-126.

21. Paul E. Marik, Lauren A. Plante. Venous Thromboembolic Disease and Pregnancy//The New England Journal Of Medicine.-2008.-359:2025-2033.November 6, 2008.

22. Rosenberg V. A., Lockwood C.J. Thrombembolism in pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am 2007; 34.-p. 481-500.

23. Shannon M. Bates, Jan. A. Greer, Ingrid Pabinger, Shoshanna Sofaer, Jack Hirsh. Venous thromboembolism, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy// Chest.-2008.-Vol.133.-p.844-886.

24. Tapson V.F. Acute Pulmonary Embolism // New England J. Med. — 2008.— Vol. 358. — p. 1037-1052.

Ялонетский Игорь Зиновьевич (Igor Z. Yalonetski, Belarusian State Medical University, Minsk)

220119 Минск-119, а/я №144

Тел.: 80296543604

E-mail: belyalon@yandex.ru