

Клинические рекомендации

ВЕНОЗНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ. АКУШЕРСКАЯ ТРОМБОЭМБОЛИЯ.

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем **O22.0, O22.1, O22.2, O22.3, O22.4, O22.5, O22.8, O22.9, O87.1, O87.2, O87.3, O87.8, O87.9, O88.2, O88.8**

:

Возрастная группа: взрослые/дети

Год утверждения: **2025**

Разработчик клинической рекомендации:

- ООО «Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ)»
- Ассоциация анестезиологов реаниматологов (ААР)
- Ассоциация акушерских анестезиологов реаниматологов (АААР)

Оглавление

Оглавление	2
Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	5
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	5
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	5
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	5
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	7
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	7
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	8
Классификация тромбоза глубоких вен нижних конечностей:	8
Классификация ТЭЛА.....	8
Классификация тромбофилии:	9
Классификация тромбофилии по степеням риска:	9
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	10
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....	11
Диагноз венозных тромбоэмболий устанавливается на основании:.....	11
1 Жалоб и анамнеза	11
2. Физикального обследования	11
3. Результаты лабораторных и инструментальных исследований	11
2.1. Жалобы и анамнез:	11
2.2. Физикальное обследование	12
2.3 Лабораторные диагностические исследования	14
2.4 Инструментальные диагностические исследования:	17
2.5 Другие диагностические исследования.....	21

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	21
3.1 Консервативные методы лечения	21
3.2. Хирургическое лечение:	27
3.3. Анестезия и антикоагулянтная терапия	28
4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению	29
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	30
5.1. Рекомендации по профилактике ВТЭО во время беременности.....	30
5.2. Рекомендации по профилактике ВТЭО у женщин с наследственными и приобретенной тромбофилиями.	33
5.3. Тромбопрофилактика после родоразрешения:	35
6. Организация оказания медицинской помощи	38
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	39
Критерии оценки качества медицинской помощи	39
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	61
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	68
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....	70
Приложение Б. Алгоритм действия для врача.....	78
Приложение В. Информация для пациента	82
Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....	83

Список сокращений

АВК - антагонисты витамина К

АТ - антитромбин

АФС - антифосфолипидный синдром

АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время

ВРТ - вспомогательные репродуктивные технологии

ВТЭО - венозные тромбоэмболические осложнения

ГИТ - гепарин-индуцированная тромбоцитопения

ИМТ - индекс массы тела

КПК - Факторы свертывания крови II, VII, IX и X в комбинации [Протромбиновый комплекс]**

МНО - международное нормализованное отношение

МСКТ – Компьютерно-томографическая ангиография легочных сосудов

НМГ - низкомолекулярные гепарины (АТХ группа: Группа гепарина)

НПВС - нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты

НФГ** - Гепарин натрия**

ППК - перемежающаяся пневмокомпрессия

ПТС - посттромботический синдром

РКИ - рандомизированное клиническое испытание

СГЯ - синдром гиперстимуляции яичников

СКВ - системная красная волчанка

СЗП - свежезамороженная плазма

ТГВ - тромбоз глубоких вен

ТПВ – тромбофлебит поверхностных вен

ТЭЛА - тромбоэмболия легочной артерии

ЭКО - экстракорпоральное оплодотворение

ЭхоКГ - Эхокардиография сердца

rs - обозначение всех полиморфизмов по референсному сиквенсу человека

Термины и определения

Тромбофилия — нарушение свертываемости крови, характеризующееся предрасположенностью к патологическому тромбообразованию в кровеносных сосудах разной локализации (преимущественно вен) вследствие нарушений состава и свойств крови

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) – собирательное понятие, объединяющее тромбоз подкожных и глубоких вен, а также легочную тромбоэмболию

Тромбоз подкожных вен (тромбофлебит) – наличие тромба в поверхностной вене, которое обычно сопровождается клинически определяемым воспалением

Тромбоз глубоких вен – наличие тромба в глубокой вене, который может вызвать ее окклюзию.

Тромбоэмболия легочных артерий (легочная тромбоэмболия, легочная эмболия) – попадание в артерии малого круга кровообращения тромбов — эмболов, которые мигрировали из вен большого круга.

Посттромботическая болезнь — хроническое заболевание, обусловленное органическим поражением глубоких вен вследствие перенесенного тромбоза. Проявляется нарушением венозного оттока из пораженной конечности.

Хроническая постэмболическая легочная гипертензия — патологическое состояние, вызванное хронической окклюзией или стенозом легочного артериального русла после тромбоэмболии легочных артерий, чреватое развитием хронического легочного сердца [1].

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

ВТЭО может возникнуть при нарушении кровообращения (застой крови), повреждении эндотелия сосудистой стенки, повышенной способности крови к образованию тромба (гиперкоагуляция и ингибирование фибринолиза), а также при сочетании этих причин. Ключевую роль в формировании тромба играет активация процессов свертывания крови, приводящая к образованию фибрина. Предпосылки к ВТЭО во время беременности: повышение активности факторов свертывания крови (VII, VIII, IX, I, XII), снижение уровня естественных антикоагулянтов, нарушение венозного оттока из вен нижних конечностей и таза из-за сдавления вен беременной маткой,

снижение тонуса венозной стенки и вазодилатация, врожденные или приобретенные тромбофилии, дегидратация. Опасность ВТЭО сохраняется еще 6 недель после родоразрешения [2–5].

Вероятность венозного тромбоза повышается, если у пациентки имеется *врожденная или приобретенная тромбофилия*. С наличием тромбофилии могут быть связаны случаи внезапного развития венозного тромбоза и ТЭЛА (например, у лиц молодого возраста, не имеющих клинических факторов риска или факторов риска, обусловленных условиями или образом жизни). Инициировать тромбоз у пациентов с тромбофилией могут оперативные вмешательства, травмы, беременность и роды, малоподвижность, постельный режим, т.е. состояния, которые сопровождаются повреждением тканей, изменением тонуса сосудов и гормонального фона [1, 6, 7].

Источником ТЭЛА в 90% случаев служат тромбы, локализующиеся в глубоких венах нижних конечностей, тазовых, почечных и нижней полой венах. Тромботическое поражение правых отделов сердца и магистральных вен верхних конечностей крайне редко осложняются ТЭЛА. Эмболизация легочного артериального русла возникает при наличии флотирующего тромба, свободно расположенного в просвете вены и прикрепленного к венозной стенке лишь в зоне его основания. Изменения венозного кровотока (при ходьбе, повышении внутрибрюшного давления во время кашля, дефекации и т. д.) способствуют отрыву и миграции тромба в легочную артерию. В зависимости от величины тромбоэмболов могут быть полностью или частично окклюзированы артерии различного калибра: от сегментарных ветвей до легочного ствола [1].

Внезапное увеличение постнагрузки правых отделов сердца и нарушения газообмена являются основными причинами гемодинамических и дыхательных расстройств, обусловленных массивной ТЭЛА. Она приводит к снижению сердечного и ударного индексов, подъему конечного диастолического и систолического давления в правом желудочке. Одновременно из-за нарушения вентиляционно-перфузионных соотношений, шунтирования крови и ускорения легочного кровотока падает напряжение кислорода в артериальной крови. Гипертензия в правых отделах сердца и гипотензия в левых снижают аортокоронарно-венозный градиент, что уменьшает кровоснабжение сердца. Артериальная гипоксемия усугубляет кислородную недостаточность миокарда, что может осложниться развитием левожелудочковой недостаточности.

Тромбоэмболия периферических ветвей легочных артерий обычно не сопровождается расстройствами гемодинамики и дыхания, но она может вызывать инфаркт легочной ткани и вторичную инфарктную пневмонию [1].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Венозная тромбоэмболия встречается в 0,5–2,2 случаев на 1000 родов [8–10].

Примерно одна треть акушерских эпизодов ВТЭО представлена легочными эмболиями, из которых 2% со смертельным исходом [11]. Около 75-80% случаев ВТЭО во время беременности приходится на ТГВ, а 20-25% случаев на ТЭЛА [12]. Во время беременности и в послеродовом периоде, риск ВТЭО увеличивается в 4-5 раз по сравнению с небеременными женщинами сопоставимого возраста [8, 13]. Наибольший ежедневный риск развития ВТЭО в течение первых 3-6 недель после родов, однако риск ВТЭО сохраняется до 12 недель после родов [8] .

Примерно каждый четвертый случай ВТЭО во время беременности или в послеродовом периоде – это ТЭЛА. [8, 13]. От одной трети до половины случаев ВТЭО происходит в послеродовом периоде, когда риск в 3–5 раз выше, чем в антенатальном периоде. Не менее половины ВТЭО происходит в первых двух триместрах беременности, что подчеркивает важность раннего консультирования и оценку факторов риска на ранних сроках беременности у всех женщин [8–10, 14]. Частота материнской смертности, ассоциированной с эмболическими осложнениями, составляет от 0,4 до 1,6 на 100 000 беременностей в развитых странах и является одной из наиболее частых причин материнской смерти [15–17].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

Класс XV: Беременность, роды и послеродовый период;

Блок (O20-O29) Другие болезни матери, связанные преимущественно с беременностью;

O22 Венозные осложнения и геморрой во время беременности:

O22.0 Варикозное расширение вен нижних конечностей во время беременности;

O22.1 Варикозное расширение вен половых органов во время беременности;

O22.2 Поверхностный тромбофлебит во время беременности

O22.3 Глубокий флеботромбоз во время беременности;

O22.4 Геморрой во время беременности;

O22.5 Тромбоз церебральных вен во время беременности;

O22.8 Другие венозные осложнения во время беременности;

O22.9 Венозное осложнение во время беременности неуточненное;

Блок (O85-O92) Осложнения, связанные преимущественно с послеродовым периодом

O87 Венозные осложнения и геморрой в послеродовом периоде

Включено: во время родов, родоразрешения и в послеродовом периоде:

- O87.1 Глубокий флеботромбоз в послеродовом периоде
- O87.2 Геморрой в послеродовом периоде
- O87.3 Тромбоз церебральных вен в послеродовом периоде
- O87.8 Другие венозные осложнения в послеродовом периоде
- O87.9 Венозные осложнения в послеродовом периоде неуточненные
- O88 Акушерская эмболия:
 - Включено: легочная эмболия во время беременности, родов и в послеродовом периоде
- O88.2 Акушерская эмболия сгустками крови
- O88.8 Другая акушерская эмболия

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Венозные тромбозэмболические осложнения:

1. Тромбоз глубоких вен
2. Тромбозэмболия легочной артерии.

Классификация тромбоза глубоких вен нижних конечностей:

- ✓ дистальный тромбоз – тромбоз вен голени дистальнее подколенной вены, наиболее часто встречаемая локализация тромбоза, нередко протекает бессимптомно, связана с малым риском клинически значительной ТЭЛА. При отсутствии адекватной терапии может распространяться в проксимальный тромбоз;
- ✓ проксимальный тромбоз - тромбоз подколенной, бедренных, подвздошных вен и нижней полой вены, обычно с выраженной симптоматикой, нередко является источником массивной ТЭЛА при флотирующей проксимальной части тромба;

Классификация по характеру проксимальной части тромба:

- ✓ Неэмболоопасные:
 - **окклюзивный** – тромботические массы полностью заполняют просвет вены;
 - **пристеночный** - верхушка тромба прикреплена к стенке сосуда, распространяется в проксимальном направлении, не перекрывая полностью просвет вены.
- ✓ Эмболоопасные:
 - **флотирующий** - свободно расположенная в кровотоке проксимальная часть тромба, фиксированная лишь своим основанием. Эта форма тромбоза может вызвать ТЭЛА [1].

Классификация ТЭЛА (МКБ-10):

1. Тромбоэмболия мелких ветвей - тромбоэмболия мелких ветвей легочных артерий с суммарным поражением менее 30%.
2. Субмассивная - локализация тромбоэмболов в нескольких долевыми легочных артериях, либо многих сегментарных (окклюзия от 30 до 50% артериального русла легких).
3. Массивная - поражение легочного ствола и/или главных легочных артерий (окклюзия более 50% артериального русла легких).

Классификация тромбофилии¹:

Врожденная тромбофилия:

- мутация гена фактора V (мутация Лейден - F5 G1691A);
- мутация гена фактора II (протромбина) F2 G20210A;
- дефицит АТ;
- дефицит протеина C
- дефицит протеина S.

✓ Приобретенная тромбофилия. Антифосфолипидный синдром (АФС).

Классификация тромбофилии по степеням риска [18–25]:

✓ Тромбофилия высокого риска:

- АФС
- гомозиготная мутация гена фактора V (мутация Лейден F5 G1691A) или rs 6025 (далее – мутация F5);
- гомозиготная мутация гена фактора II (протромбина) F2 G20210A или rs 179996 (далее – мутация F2);
- сочетание гетерозиготных мутаций факторов V (Лейден) и II (протромбина);
- дефицит АТ;
- дефицит протеина C
- дефицит протеина S.

✓ Тромбофилия низкого риска

- гетерозиготная мутация гена фактора V (мутация Лейден F5 G1691A);
- гетерозиготная мутация гена фактора II (протромбина) F2 G20210A [25].

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Клиническая картина тромбоза зависит от распространенности и локализации процесса, степени окклюзии пораженной вены, а также от компенсаторных возможностей коллатерального кровообращения.

В топографическом отношении различают тромбофлебиты поверхностных и флеботромбозы глубоких вен. Эти группы различаются между собой и по клинической картине. Клиническое течение различных форм отграниченного локализованного тромбофлебита имеет много общих черт. Состояние больных обычно удовлетворительное, температура держится в пределах 37—38,5°, пульс учащен (нередко до 100 ударов в минуту и более). В начале заболевания, при его ухудшении или переходе процесса на другую вену может наблюдаться озноб [1, 26–28].

Для *тромбофлебита вен таза* характерно вздутие живота, дизурия, тенезмы, появление ноющих болей в области таза, субфебрильная температура тела.

Тромбоз глубоких вен нижних конечностей является наиболее распространенным и потенциально опасным для жизни заболеванием. Тромбоз магистральных вен бедра и таза может быть обусловлен первичным поражением глубоких вен голени или подвздошных и бедренных вен. В первые 3—4 дня тромб слабо фиксирован к стенке сосуда, что может привести к его отрыву с последующей тромбоэмболией ветвей легочного ствола. Через 5—6 дней течения заболевания к патологическому процессу присоединяется воспаление внутренней оболочки сосудистой стенки, способствующее фиксации тромба.

Клинические проявления ТГВ нижних конечностей зависят от локализации и распространенности тромбоза, степени нарушения проходимости вен (стеноз или обтурация просвета), развития венозных коллатералей. ТГВ нижних конечностей нередко протекает бессимптомно, когда нет препятствия венозному оттоку. Часто эта ситуация остается нераспознанной и наблюдается при тромбозе только одной из вен голени или при наличии флотирующего тромба в подвздошной и нижней полой вене. В таких случаях тромбоэмболия легочных артерий может быть первым проявлением бессимптомно протекающего тромбоза глубоких вен нижних конечностей.

Клинические признаки ТЭЛА многообразны и малоспецифичны. Во многом наличие и выраженность того или иного симптома определяется размерами, локализацией эмболов и исходным кардиореспираторным статусом пациента. К наиболее частым клиническим проявлениям ТЭЛА относят внезапно возникшие одышку, потерю сознания, коллапс, тахикардию, боли за грудиной.

При осмотре пациента выявляют бледность или цианоз кожных покровов, набухание шейных вен, тахипноэ и тахикардию, возможно снижение артериального давления. Трудность клинической диагностики ТЭЛА заключается в том, что в половине случаев в момент развития эмболии (даже массивной) венозный тромбоз протекает бессимптомно, т.е. легочная эмболия служит первым признаком проявления тромбоза глубоких вен нижних конечностей или таза [1].

Клиническая картина зависит от массивности эмболии и может варьировать от минимальных проявлений (при эмболии мелких ветвей легочных артерий) до возникновения стойкой артериальной гипотензии, шока и признаков дисфункции правого желудочка (при массивной ТЭЛА). Также могут наблюдаться кашель, плевральные боли, кровохарканье, которые являются поздними проявлениями эмболии периферических легочных артерий, появляясь через несколько дней [29, 30].

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Диагноз венозных тромбозов устанавливается на основании:

1 Жалоб и анамнеза

2. Физикального обследования

3. Результатов лабораторных и инструментальных исследований

2.1. Жалобы и анамнез:

Основными жалобами при возникновении *тромбофлебита* являются: боль по ходу тромбированных вен, гиперемия и уплотнение в области тромбофлебита, дискомфорт при ходьбе.

Для *венозного тромбоза* характерны жалобы на отек конечности или её части, распирающие боли в ней, цианоз стопы, нарушение функции конечности.

При сборе анамнеза у пациентов с ВТЭО необходимо обратить внимание на наличие варикозной болезни, перенесенные в ближайшее время оперативные вмешательства (за последний год), родоразрешение; прием оральных контрацептивов (первые 3-6 месяцев), отягощенный семейный анамнез (наличие у родственников первой степени родства хотя бы одного эпизода ВТЭО) [24].

Клиническая картина ТГВ у беременных, может иметь свои особенности, что обуславливает сложности в диагностике этого заболевания.

В 85% случаев ТГВ развивается на левой нижней конечности, что может быть обусловлено сдавлением левой общей подвздошной вены в месте ее пересечения с правой общей подвздошной артерией.

В 72% случаев развивается проксимальный тромбоз, который часто осложняется ТЭЛА. Около 71% ТГВ у беременных начинается в подвздошных венах, зачастую ограничиваясь ими без распространения на вены голени. Из них 64% случаев составляют тромбозы подвздошных и/или бедренных вен. Подобная особенность локализации обуславливает нетипичность клинических проявлений [31].

2.2. Физикальное обследование

- При тромбозах поверхностных и глубоких вен рекомендовано провести осмотр и пальпацию нижних конечностей с целью верификации диагноза [32, 33].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: для флеботромбоза поверхностных вен характерны следующие клинические признаки [34]:

- боль по ходу тромбированных вен, ограничивающая движения конечности,
- полоса гиперемии в проекции поражённой вены,
- при пальпации — шнуровидный, плотный, резко болезненный тяж;
- местное повышение температуры кожных покровов,
- в ряде случаев отмечается гипертермия не выше 38,0°C, недомогание, озноб.

При тромбозе глубоких вен выявляют:

- отёк всей конечности либо ее части;
- цианоз кожных покровов,
- усиление рисунка подкожных вен;
- наличие распирающей боли в конечности, которая усиливается при опущенной конечности;
- боль при пальпации икроножных мышц и по ходу сосудисто-нервного пучка.
- Рекомендовано при ТГВ определение симптомов, позволяющих заподозрить наличие венозного тромбоза: Хоманса, Мозеса, Ловенберга, Лискера с целью верификации диагноза [31, 35, 36].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: При физикальном обследовании у ряда пациентов можно выявить определенные симптомы, которые не являются патогномоничными, но позволяют заподозрить наличие ТГВ. Симптом Хоманса заключается в появлении резкой боли в икроножных мышцах при тыльном сгибании стопы. О наличии симптома Мозеса свидетельствует болезненность при сдавлении голени в передне-заднем направлении, он

схож с симптомом Ловенберга, характеризующимся появлением боли в икроножных мышцах. Более редким является симптом Лискера, выражающийся появлением костных болей, вызываемых постукиванием пальцем по передней поверхности голени медиально от гребня большеберцовой кости [31].

- При подозрении на ТЭЛА рекомендовано провести общий осмотр, измерение частоты сердцебиений, измерение артериального давления на периферических артериях, осмотр и пальпацию вен нижних конечностей с целью верификации диагноза [33, 37].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: при осмотре пациента выявляют:

- бледность или цианоз кожных покровов,
- набухание шейных вен,
- тахипное и тахикардию,
- возможно снижение артериального давления,
- признаки венозного тромбоза

Легочный инфаркт, который включает плевральные боли, кашель, кровохарканье, плевральный выпот, развивается не всегда. Он относится к поздним проявлениям эмболии периферических легочных артерий, появляясь через несколько дней. Может регистрироваться и при массивной ТЭЛА.

- У пациенток с подозрением на наличие ТЭЛА ее вероятность рекомендовано оценить с помощью модифицированной шкалы Geneva с целью верификации диагноза (**Приложение Г1**) [38–40].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: Шкала Geneva не была изучена и подтверждена в популяции беременных женщин. Основной вклад в балльную оценку вносят такие показатели как ЧСС, АД, мужской пол, пожилой возраст, наличие активного онкологического процесса. Физиологические особенности беременности имеют свои отличительные черты, что делает применение этой шкалы неоднозначным.

- С целью оценки клинической вероятности ТЭЛА у беременных женщин рекомендуется также использовать адаптированный для беременных алгоритм YEARS (Pregnancy-Adapted YEARS Algorithm). (**Приложение Г5**) [41].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: Алгоритм YEARS, продемонстрировавший высокую чувствительность и специфичность. Применение алгоритма позволяет объективно оценить наличие показаний

для проведения компьютерно-томографической ангиографии легочных сосудов с целью достоверного исключения легочной эмболии у беременных [42, 43].

- Для оценки прогноза для женщин во время беременности или в послеродовом периоде и определения вероятности смерти при ТЭЛА в ближайшие 30 суток рекомендовано использовать индекс PESI (Приложение Г2)[37].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- Рекомендовано направлять всех беременных на исследование коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза) (B03.005.006) при первом визите и перед родами (после 37 недель беременности) с целью оценки системы гемостаза (принято в отечественной практике, но не имеет доказательной базы) [40, 44].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: Скрининговое исследование гемостаза необходимо в первую очередь для исключения геморрагических заболеваний. Надежная доказательная база необходимости данного исследования отсутствует, но оно принято в отечественной практике. Исследование коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза) включает: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), исследование уровня фибриногена в крови, определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме и исследование уровня тромбоцитов в крови.

- Всем пациенткам, планирующим беременность, с ВТЭО в анамнезе, возникшим без большого фактора риска (операция, тяжелая травма), рекомендовано проведение обследования на врожденные и приобретенные тромбофилии (молекулярно-генетическое исследование мутации G1691A в гене фактора V (мутация Лейдена в V факторе свертывания), определение полиморфизма G20210A протромбина в гене фактора II свертывания крови, определение активности антипротромбина III в крови, исследование уровня протеина С в крови, определение активности протеина S в крови и определение содержания антител к кардиолипину в крови, определение волчаночного антикоагулянта с целью диагностики врожденных и приобретенных нарушений системы гемостаза)[45–47].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: В популяционном исследовании было доказано, что риск рецидива ВТЭО у беременных женщин, не получающих антикоагулянтную терапию, зависит от того, была ли предшествующая эмболия связана с условно управляемыми факторами риска

(например: беременность, прием гормональных контрацептивов системного действия, содержащих эстрогены) или неуправляемыми (например: переломы, хирургическое вмешательство, длительная иммобилизация) факторами риска (4,5% против 2,7%; ОР 1,71; 95% ДИ 1,0–2,8). Врожденная тромбофилия увеличивает этот риск в разной степени в зависимости от типа тромбофилии [45].

- Проведение скрининга на тромбофилии, обусловленные дефицитом естественных антикоагулянтов (определение активности антитромбина III в крови, исследование уровня протеина С в крови, определение активности протеина S в крови), после эпизода ВТЭО рекомендовано до наступления беременности, через 12 недель после эпизода ВТЭО, при отсутствии антикоагулянтной и гормональной терапии с целью диагностики врожденных форм нарушения гемостаза [9, 11, 47–52].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –4)

Комментарий: обследование до беременности требуется в связи с тем, что сама беременность может повлиять на результат тестирования (в частности, на оценку уровня протеина S и С), кроме того, это позволит принять решение о тромбопрофилактике до наступления беременности [47]. Исследования вне беременности показали, что наличие генетических тромбофилий не играет важную роль в возникновении повторных ВТЭО, но является важным фактором в первом эпизоде ТГВ или ТЭЛА [53].

- При отсутствии проведенного скрининга на тромбофилии после эпизода ВТЭО вне беременности, при наступлении беременности рекомендовано молекулярно-генетическое исследование мутации G1691A в гене фактора V (мутация Лейдена в V факторе свертывания), определение полиморфизма G20210A протромбина в гене фактора II свертывания крови, определение активности антитромбина III в крови, исследование уровня протеина С в крови, определение активности протеина S в крови с целью диагностики врожденных форм нарушения гемостаза (**Приложение А3.1**) [36, 40, 42].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: исследование на дефицит протеина S (Определение активности протеина S в крови) следует проводить вне беременности, которая влияет на уровень данного белка. Во время беременности нет точных данных, какое значение количества протеина S является диагностически значимым, но могут использоваться пороговые значения свободного протеина S менее 30% и менее 24% во втором и третьем триместрах, соответственно [52, 55–57].

- При возникновении ВТЭО во время беременности рекомендовано молекулярно-генетическое исследование мутации G1691A в гене фактора V (мутация Лейдена в V факторе свертывания), определение полиморфизма G20210A протромбина в гене

фактора II свертывания крови, определение активности антитромбина в крови с целью диагностики врожденных форм нарушения гемостаза (**Приложение А3.1**). [18, 58, 59].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5)

- Не рекомендовано во время беременности исследование полиморфизма генов метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) и уровня гомоцистеина, так как нет данных об их роли в клинически значимом повышении риска развития ВТЭО и больших акушерских синдромов [19, 21, 60, 61].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств –3).

- При возникновении случая ВТЭО во время беременности не рекомендовано исследование на волчаночный антикоагулянт, но необходимо выполнить определение содержания антител к кардиолипину и антител к бета-2-гликопротеину в крови 1 [34].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств –5)

Комментарий: женщинам с ВТЭО во время беременности рекомендовано обследование на АФС, т.к. это может повлиять на выбор дозы препаратов для тромбопрофилактики, а также длительность проведения антикоагулянтной терапии [34].

При наличии противоречивых факторов риска (геморрагических и тромботических) или развитие геморрагического синдрома на фоне антикоагулянтной терапии по поводу диагностированного тромбоза возможно включать тест генерации тромбина, тромбоэластографии, тромбодинамики для углубленного исследования системы гемостаза [32].

- Не рекомендуется использовать Д-димер в качестве основного биомаркера для диагностики ВТЭО в период беременности и в послеродовом периоде, а также для коррекции антикоагулянтной терапии [62–67].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: Определение концентрации Д-димера в крови является стандартным критерием отсутствия ВТЭО при низкой клинической вероятности в общей практике. Беременность сопровождается прогрессивным увеличением уровня Д-димера в норме и при акушерской патологии, что практически полностью нивелирует его диагностическую значимость. Нет достоверных результатов исследований применения уровня Д-димера как критерия назначения антитромботических средств или коррекции их дозы в акушерской практике. [62–67].

- Пациенткам при проведении антикоагулянтной терапии НМГ в лечебных дозах рекомендовано исследование уровня тромбоцитов в крови и провести контроль уровня

через неделю от начала терапии для исключения гепарин - индуцированной тромбоцитопении [68, 69].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: профилактические и лечебные дозы НФГ** (Приложение А3.2).

- При использовании #гепарина натрия** в лечебных дозах для достижения терапевтического эффекта рекомендовано определение АЧТВ [12, 70].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: профилактические и лечебные дозы НФГ** (Приложение А3.2).

- У пациенток с ВТЭО во время беременности и в послеродовом периоде, получающих антикоагулянтную терапию в профилактических дозах не рекомендуется измерение анти-Ха активности (B03.005.007 Лабораторный контроль за терапией лекарственными препаратами (прямыми антикоагулянтами) с целью коррекции дозировки антитромботических средств [71, 72].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: исключение составляют пациентки с массой тела менее 50 кг и более 90 кг, а также другими осложняющими факторами (почечная недостаточность или рецидив ВТЭО) [72].

- При назначении терапевтических доз НМГ не рекомендовано рутинное определение анти-Ха активности (B03.005.007 Лабораторный контроль за терапией лекарственными препаратами (прямыми антикоагулянтами)) в сыворотке крови (A09.05.186) и показано в исключительных случаях (рецидивирующих ВТЭО, почечной недостаточности и ожирении) с целью коррекции дозировки антитромботических средств [71-73].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: при решении вопроса о необходимости мониторинга начальная доза должна быть рассчитана по весу с целевым уровнем анти-Ха активности (B03.005.007 Лабораторный контроль за терапией лекарственными препаратами (прямыми антикоагулянтами)) 0,6–1,0 единиц / мл, измеренной через 4 часа после третьей-четвертой инъекции. Не было доказано, что коррекция доз антитромботических средств во время беременности повышает безопасность или эффективность использования НМГ. Постоянная оценка уровня анти-Ха не требуется и должна выполняться в особых случаях: рецидивирующих ВТЭО, почечной недостаточности и ожирении [6, 74–77].

2.4 Инструментальные диагностические исследования:

- У беременных и родильниц с ТПВ рекомендовано дуплексное сканирование вен (A04.12.015) с целью уточнения диагноза [36].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: В стандартный объём ультразвукового ангиосканирования обязательно должно входить исследование поверхностных и глубоких вен не только поражённой, но и контралатеральной конечности для исключения симультанного тромбоза, часто протекающего бессимптомно [78, 79]. Следует соблюдать предельную осторожность при трактовке клинического значения «флотирующих» тромбов, выявляемых в поверхностных венах при сканировании на современных ультразвуковых аппаратах с высокой разрешающей способностью. На сегодняшний день отсутствуют какие-либо указания на возможность развития легочной тромбоэмболии при изолированном флотирующем тромбе поверхностных вен без вовлечения в патологический процесс глубокой венозной системы. Поэтому обнаружение подобных тромботических масс в поверхностных венах не должно служить поводом к выбору более агрессивной тактики лечения пациента [80].

- При подозрении на ТЭЛА для диагностики ТГВ рекомендовано триплексное сканирование нижней полой вены, подвздошных вен и вен нижних конечностей (комплексное) (A04.12.015.001)[6, 81, 82].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: Обязателен осмотр подкожных и глубоких вен обеих нижних конечностей, так как существует вероятность контралатерального тромбоза, который часто протекает бессимптомно. У пациенток с симптомами ТЭЛА и отсутствием ультразвуковых признаков ТГВ магистральных вен конечностей, таза и НПВ, следует осмотреть гонадные, печеночные и почечные вены [10, 29, 83–85].

- При распространении тромбоза на илеокавальный сегмент в случае невозможности определения его проксимальной границы и характера по данным триплексного сканирования вен (A04.12.015) рекомендовано выполнение флебографии нижней полой вены (A06.12.021), или спиральной компьютерной томографии органов малого таза у женщин с внутривенным болюсным контрастированием для верификации диагноза (A06.20.002.002)[86].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- У пациенток с клиническими признаками или симптомами ТГВ рекомендовано триплексное сканирование нижней полой вены, подвздошных вен и вен нижних конечностей (комплексное) для верификации диагноза (A04.12.015.001) [6, 30, 45].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: по сравнению с небеременными женщинами, у которых ТГВ чаще дистальный, систематические обзоры показывают высокую частоту илеофemorального (64%) и подвздошного (17%) тромбоза у беременных с подтвержденным ТГВ [8, 83].

- Когда подозревается бессимптомный или сомнительный тромбоз подвздошных вен (отек пораженной конечности, с или без боли в пальцах, ягодицы, спине) дополнительно рекомендовано выполнить триплексное сканирование нижней полой вены, подвздошных вен и вен нижних конечностей (комплексное) (A04.12.015.001) для верификации диагноза [6, 30, 45].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств –5)

- Если при подозрении на тромбоз подвздошных вен результаты диагностики отрицательны, то рекомендовано повторить исследование (триплексное сканирование нижней полой вены, подвздошных вен и вен нижних конечностей (комплексное) (A04.12.015.001)) через 3 и 7 дней для уточнения диагноза [12, 30].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств –5)

- Регистрация электрокардиограммы (A12.10.001) рекомендована для дифференциальной диагностики, выявления сопутствующей патологии и уточнения тяжести проявлений ТЭЛА [6].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: ЭКГ-признаки неспецифичны и у многих больных изменения отсутствуют и не являются критерием постановки или исключения диагноза ТЭЛА [1, 12].

- Проведение рентгенографии легких (A06.09.007) рекомендовано для дифференциальной диагностики, выявления состояния сопутствующей патологии и уточнения тяжести проявлений ТЭЛА [37, 91].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств –5)

Комментарий: Рентгенологические признаки неспецифичны и у многих больных изменения отсутствуют и не являются критерием постановки или исключения диагноза ТЭЛА [1, 12].

- Эхокардиографию (A04.10.002) рекомендовано использовать для стратификации риска смерти у больных с ТЭЛА и определения состояния сердца и сосудов [36, 37].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств –5)

Комментарий: У пациенток с нормальным уровнем артериального давления выполнение ЭхоКГ для диагностики ТЭЛА не рекомендуется, поскольку отрицательный результат не исключает ТЭЛА, а признаки перегрузки или дисфункции правого желудочка неспецифичны. При артериальной гипотензии или шоке отсутствие перегрузки или

дисфункции правого желудочка позволяет практически исключить ТЭЛА. В редких случаях при ЭхоКГ выявляют подвижные тромбы в правых отделах сердца, что позволяет подтвердить диагноз ТЭЛА. С повышенным риском смерти при ТЭЛА сопряжены признаки дисфункции правого желудочка, наличие сброса крови справа-налево из-за открытого овального окна, выявление тромбов в правых отделах сердца [92–95] .

- В качестве дополнительного обследования при подозрении на ТЭЛА рекомендована компьютерная томография органов грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием, мультипланарной и трехмерной реконструкцией (с обязательным выполнением нативного исследования легких) с целью верификации диагноза [1, 6, 54, 91, 96].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств –1)

Комментарий: Данный метод является информативным и наиболее распространенным методом диагностики ТЭЛА (предпочтителен для беременных в отличие от компьютерно-томографической ангиографии легочных сосудов в связи с меньшей лучевой нагрузкой). Обладает широкими возможностями визуализации просвета легочных артерий, характера поражения сосудистого русла, выявления признаков дисфункции правого желудочка, инфарктов легкого, а также проведения дифференциального диагноза. Наличие ТЭЛА является несомненным при выявлении тромбов в ветвях легочных артерий [54, 91, 96].

- В ряде случаев при подозрении на ТЭЛА и трудности диагностики рекомендовано выполнение ангиографии легочной артерии и ее ветвей с целью верификации диагноза (A06.12.010) [91].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств –1)

Комментарий: ангиография легочной артерии и ее ветвей является информативным методом диагностики ТЭЛА. Позволяет определить характер и объем эмболического поражения. Нормальная легочная ангиограмма позволяет исключить ТЭЛА. Сцинтиграфия легких перфузионная или компьютерно-томографическая ангиография легочных сосудов обладают низким уровнем радиационной нагрузки для плода [97–100].

- При подозрении на тромбоз глубоких вен сосудов малого таза рекомендовано выполнить спиральную компьютерную томографию органов малого таза у женщин с болюсным контрастированием (A06.20.002.002) [86][101].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: Подозрение на тромбоз глубоких вен малого таза может возникнуть при таких клинических признаках как распространение отека на всю нижнюю конечность или (и) боли в ягодицах и ряд других [30].

2.5 Иные диагностические исследования.

Не проводятся.

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

3.1 Консервативные методы лечения

- Всем беременным с диагностированным случаем острого тромбоза рекомендован прием (осмотр, консультация) врача-сердечно-сосудистого хирурга первичный и госпитализация в стационар III уровня. Нахождение под амбулаторным наблюдением в течение не менее 2-х недель от момента постановки диагноза возможно только после заключения врача-сердечно-сосудистого хирурга [102].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)

- При ВТЭО во время беременности первой линией терапии рекомендованы антитромботические средства, препаратами выбора являются НМГ (дозы согласно инструкции препаратов) [12, 24, 103–121].

Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств –1)

Комментарий: Риски и преимущества проведения антикоагулянтной терапии необходимо прежде всего обсудить с пациентом перед началом терапии, чтобы женщина могла выбрать режим лечения, что повышает комплаентность. Ни #гепарин натрия**, ни НМГ не проникают через плаценту и могут быть безопасны к использованию во время беременности. НМГ столь же эффективны, но более безопасны по сравнению с #гепарином натрия** для профилактики ВТЭО при беременности. Риск гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ) при использовании НМГ существенно ниже, чем при применении НФГ**. Продолжительное применение НФГ** во время беременности может привести к остеопорозу и переломам, а при использовании НМГ этот риск очень невелик. [109, 122]. Противопоказания и меры предосторожности НМГ (см. Приложение А3.3).

- При ВТЭО рекомендовано использование терапевтических доз НМГ, рассчитанных на текущий вес пациентки (Приложение А 3.2) [24, 110–112, 114, 123].

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 2)

- Рекомендуется для оценки эффективности и безопасности #гепарина натрия** использовать определение активированного парциального (частичного) тромбопластинового времени (АПТВ, АЧТВ, аРРТ) [39, 46, 117, 124].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2, 117)

Комментарий. Дозы соответствуют инструкции к препарату #гепарина натрия**. Мониторинг дозы #гепарина натрия**представлен в Приложение Б2.

- При возникновении ВТЭО во время беременности рекомендован курс лечения НМГ (при отсутствии осложнений при введении препарата) с момента выявления показаний до завершения беременности и в течение 6 недель после родоразрешения. Дальнейший курс лечения будет определяться динамикой течения ВТЭО и имеющимися факторами риска [12, 24, 70, 123].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: после эпизода ВТЭО при положительной динамике в лечении и отсутствии клинической картины перейти на промежуточную или профилактическую дозу НМГ до завершения беременности и в течение 6 недель после родоразрешения [12, 69, 123]. При рецидивирующем ТГВ или ТЭЛА, установка венозного фильтра – неопределенно долго [37].

- Не рекомендовано назначать антикоагулянтную терапию при повышении уровня Д-димера и отсутствия других клинических и лабораторных признаков ВТЭО [62–65] –

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 1)

- Рекомендуются у пациенток в врожденным или приобретенным дефицитом уровня антитромбина (менее 70%) во время беременности назначение терапевтических доз НМГ с применением препарата антитромбин III по жизненным показаниям для коррекции уровня антитромбина непосредственно перед прерыванием беременности, родоразрешением и в послеродовом периоде. [19, 108, 125].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: стартовая доза и дальнейшая частота введения препарата подбирается для каждого пациента индивидуально, принимая во внимание клинические данные и содержание антитромбина в плазме. Расчет необходимой дозы антитромбина III основан на эмпирических данных о том, что 1 международная единица (МЕ) антитромбина на килограмм массы тела повышает активность антитромбина в плазме примерно на 2%.

Начальная доза рассчитывается по следующей формуле:

$$\text{необходимая доза концентрата антитромбина III (МЕ)} = \text{масса тела (кг)} \times (\text{целевой уровень} - \text{исходный уровень активности} [\%]) \times 0,5.$$

Целевым уровнем считать 80%. Препарат вводится внутривенно. Максимальная скорость введения составляет 5 мл/мин. При наличии острого ТГВ/ТЭЛА при дефиците

антитромбина во время беременности доза концентрата антитромбина должна быть рассчитана исходя из целевых значений антитромбина сыворотки не менее 70% [37].

- Не рекомендовано использовать НМГ у пациенток с почечной недостаточностью, при снижении клубочковой фильтрации меньше, чем 30 мл/мин, в этой ситуации рекомендовано назначение НФГ** [24, 126, 127].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Варфарин** не рекомендован для лечения и профилактики ВТЭО во время беременности [24, 123, 128–131].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: АВК проникают через плаценту и оказывают тератогенное действие, могут явиться причиной потери беременности, развития кровотечения у плода и нарушения развития нервной системы. Женщинам, планирующим беременность, рекомендовано заменить АВК на НМГ [130–133].

- Назначение антагонистов витамина К, таких как #варфарин**, рекомендовано рассмотреть в исключительных случаях женщинам с механическими клапанами сердца из-за высокого риска тромбоза даже при терапии НМГ [134–136].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: При использовании антагонистов витамина К (#варфарин**) рекомендуется для оценки эффективности и безопасности использовать определение международного нормализованного отношения (МНО, INR) [14, 52, 53, 137–139].

Дозы соответствуют инструкции к антагонистам витамина К (#варфарин**).

В этих случаях терапия #варфарином** с 6 недели до 13 недель меняется на терапию НМГ или #гепарином натрия**, с последующим возобновлением терапии #варфарином**.

Пациенты, которые ранее не принимали варфарин**: начальная доза — 5 мг/сутки (2 табл. в день) в течение первых 4 дней. На 5-й день лечения определяется МНО и в соответствии с этим показателем назначается поддерживающая доза препарата. Обычно поддерживающая доза препарата — 2,5–7,5 мг/сутки (1–3 табл. в день). Пациенты, которые ранее принимали варфарин**: рекомендуемая стартовая доза составляет двойную дозу известной поддерживающей дозы препарата и назначается в течение первых 2 дней. Затем лечение продолжают с помощью известной поддерживающей дозы. На 5-й день лечения проводят контроль МНО и коррекцию дозы в соответствии с этим показателем.

- Рекомендуется поддерживать показатель МНО от 2 до 3 в случае профилактики и лечения венозного тромбоза, эмболии легочной артерии, фибрилляции предсердий, дилатационной кардиомиопатии, осложненных заболеваний клапанов сердца, протезирования клапанов сердца биопротезами. Более высокие показатели МНО от 2,5 до

3,5 рекомендуются при протезировании клапанов сердца механическими протезами и осложненном остром инфаркте миокарда., а с 29 недели беременности рассмотреть вопрос о переходе на НМГ в связи с большей их безопасностью в процессе родоразрешения. В послеродовом периоде на 2-3 сутки с постепенным переходом на варфарин**. [12, 69, 140].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- У пациенток, получающих #варфарин** (в случаях отсутствия перехода на терапию НМГ), при развитии родовой деятельности или необходимости проведения экстренной операции КС (высокий риск кровотечения) рекомендовано оценить уровень МНО и при необходимости провести реверсию дефицита витамина К препаратами протромбинового комплекса, (МНН: Факторы свертывания крови II, VII, IX и X в комбинации [Протромбиновый комплекс]**) при его отсутствии СЗП [141–143].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: Риск кровотечения у плода и новорождённого у женщин с терапией #варфарином** высокий, особенно во время родов через естественные родовые пути [144–146].

- Не рекомендуется применение пероральных форм прямых ингибиторов тромбина и ингибиторов фактора Ха во время беременности и в период грудного вскармливания [24, 123, 147].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: Указанные группы препаратов противопоказаны во время беременности и грудного вскармливания в соответствии с инструкциями к препаратам. Женщины, планирующие беременность, или беременные должны исключить пероральные прямые ингибиторы тромбина и ингибиторы фактора Ха. Эти препараты могут проникать через плаценту и репродуктивные риски на данный момент неизвестны [24, 123].

Существующие данные не позволяют заключить, что эти препараты могут безопасно применяться во время беременности и в послеродовом периоде [148].

- Если у пациентки обнаруживается непереносимость препаратов из группы гепарина или гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ), то рекомендовано назначить Фондапаринукс натрия [149–152].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: Фондапаринукс натрия проникает через плаценту в небольших количествах. Были опубликованы данные об успешном применении Фондапаринукса натрия у беременных, но только со второго триместра или позднее [149, 150, 153–156].

- Рекомендуется для своевременной диагностики гепарин-индуцированной тромбоцитопении (снижение более чем на 50% от исходного) определять количество тромбоцитов на старте и на 3-5 сутки применения препаратов группы гепарина [68, 73].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: Рекомендовано производить оценку риска вероятности ГИТ с помощью шкалы 4Ts (Приложение Г6) [157].

- Не рекомендовано использовать ацетилсалициловую кислоту** для тромбопрофилактики во время беременности [69, 158–161]

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется при высоком риске кровотечения (инвазивные процедуры, операция, нейроаксиальная анестезия) или явном кровотечении на фоне применения #гепарина натрия** или НМГ использовать инактивацию протамина сульфатом** из расчета 1 мг протамина сульфата** на 100 ЕД НГ и НМГ, но не более 50 мг под контролем АЧТВ. [165]

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: Экстренная инактивация #гепарина натрия** и НМГ протамина сульфатом** соответствует инструкции к препарату.

- Рекомендовано использование алгоритма обследования и лечения подозреваемой ТЭЛА во время беременности и в первые 6 недель после родов [6] (Приложение Б1).

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендовано проведение поддерживающего ингаляторного введения кислорода пациентам с ТЭЛА и $SpO_2 < 94\%$ для беременных и $SpO_2 < 90\%$ родильниц [163].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: при нестабильной гемодинамике (например, остановка сердечной деятельности, критическое нарушение ритма и проводимости сердца, сопровождающиеся выраженной гипотонией, нарушением сознания и дыхания) и нарастании респираторной недостаточности следует начать проведение высокопоточной кислородотерапии через носовые канюли и/или искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), принимая во внимание, что коррекция гипоксемии невозможна и неэффективна без одновременного восстановления перфузии легких.

- При возникновении острой правожелудочковой сердечной недостаточности с низким сердечным выбросом рекомендовано проводить оптимизацию волемического статуса, вазопрессорную и инотропную терапию, а также механическую поддержку кровообращения [6]. (**Приложение А3.6**)

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: временное использование механической поддержки кровообращения, преимущественно веноартериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), может помочь в ведении пациентов с ТЭЛА высокого риска и циркуляторным коллапсом или остановкой кровообращения. В настоящее время целесообразность применения ЭКМО в сочетании с антитромботическими средствами в качестве единственного метода лечения вызывает сомнения и целесообразно рассматривать только в сочетании с хирургической эмболтромбэктомией.

- При остановке сердечной деятельности, возможной причиной которой является ТЭЛА, рекомендовано соблюдать протоколы по поддержанию жизнеобеспечения [164].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: при остановке кровообращения с наличием сердечного ритма, но без пальпируемого пульса, острая ТЭЛА является одним из состояний, не требующих электроимпульсной терапии. Как только антифибринолитическое средство введено, сердечно-легочную реанимацию следует выполнять не менее 60 мин.

- Пациенткам с подозрением на ТЭЛА высокого риска рекомендовано немедленное введение препаратов #гепарина натрия**[165].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: ESC/ERS, PERT и NICE рекомендуют внутривенное введение #гепарина натрия** (или НФГ**) включая инъекцию болюса 80 Ед/кг, с последующей постоянной инфузией со скоростью 18 Ед/кг/ч. при гемодинамически нестабильной ТЭЛА, если рассматриваются расширенные методы лечения (например, тромбэкстракция, тромболизис или любое хирургическое вмешательство). Однако недавние данные продемонстрировали, что фиксированная доза низкомолекулярных гепаринов (НМГ) связана с более низкой частотой рецидивирующей венозной тромбоэмболии (ВТЭ) и массивного кровотечения по сравнению с НФГ [165].

- Во время беременности решение о проведении тромболизиса принимается на основе данных междисциплинарного консилиума: врача-сердечно-сосудистого хирурга, врача-анестезиолога-реаниматолога, врача-акушера-гинеколога, врача-терапевта, с учетом риска для жизни женщины и риска осложнений процедуры как для матери, так и для плода

и должно быть проведено только при жизнеугрожающей ТЭЛА, сопровождающейся развитием обструктивного кардиогенного шока или остановкой кровообращения [9, 166].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств–5)

Комментарий: Вне беременности абсолютное показание для внутривенного введения лекарственных препаратов для тромболитической терапии - массивная ТЭЛА с выраженными нарушениями гемодинамики (обструктивный кардиогенный шок, остановка кровообращения). Относительное показание нормальное артериальное давление и промежуточно-высокий риск смерти (по данным шкалы PESI - Таблица Г3) в сочетании с признаками дисфункции правого желудочка (по данным ЭХОКГ чреспищеводной или результатам КТ) и повышенным уровнем маркеров повреждения (Тропонины) и дисфункции (Натрийуретический пептид) миокарда в крови [167].(Приложение Г7)

- При положительном решении вопроса о применении внутривенного введения лекарственных препаратов для тромболитической терапии – начать терапию рекомендовано в течение первых 48 часов от момента постановки диагноза ТЭЛА [37].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: чем раньше начата тромболитическая терапия, тем лучше ее результаты и исход для пациента. В то же время можно рассчитывать на положительный эффект и при введении препарата до 14 суток от начала заболевания [168, 169].

Основные правила использования антитромботических средств в процессе тромболитической терапии у больных с ТЭЛА (Приложение А3.4).

- Во время лактации можно рекомендовать при необходимости назначение НМГ, #гепарина натрия**, варфарина** (Приложение А 3.2) [12, 24, 72, 123].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: женщины должны быть информированы, что НМГ, НФГ** или варфарин** – препараты, при которых возможно грудное вскармливание [24, 123, 170].

- Прямые оральные антитромботические средства (прямые ингибиторы тромбина и ингибиторы фактора Ха) не рекомендуются в послеродовом периоде у кормящих женщин; следует рекомендовать альтернативную антикоагулянтную терапию [79, 153, 171].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

3.2. Хирургическое лечение:

- Вопрос о хирургическом лечении ВТЭО во время беременности рекомендовано решать мультидисциплинарно после стабилизации состояния пациентки, с привлечением врача-сердечно-сосудистого хирурга, врача-анестезиолога-реаниматолога, врача-акушера-гинеколога, врача-терапевта [6, 36].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Хирургическая эмболектomia из легочной артерии рекомендована пациенткам с высоким риском ТЭЛА, которым тромболизис противопоказан или его не удалось провести [6, 172, 173].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: В последних публикациях описаны положительные результаты оперативного лечения у пациентов с ТЭЛА высокого риска с или без остановки сердечной деятельности и в отдельных случаях у пациентов с ТЭЛА промежуточного риска⁸⁰.

- Установка венозного фильтра*** путем пункции бедренной, подключичной или яремной вен перед проведением тромболитической терапии не рекомендуется из-за высокого риска тяжелых геморрагических осложнений [174, 175].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Установка венозного фильтра*** во время беременности рекомендована при ТЭЛА и при наличии противопоказаний к антикоагулянтной терапии [176, 177].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: количество исследований по применению кава-фильтра*** во время беременности весьма ограничено, однако описаны такие осложнения как миграция фильтра, поломка фильтра, перфорация нижней полой вены [176–178].

- Рекомендуется рассмотреть вопрос об использовании временного кава-фильтра*** у женщин с ТГВ, с рецидивирующей ТЭЛА, несмотря на адекватные дозы антитромботических средств [166].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

3.3. Анестезия и антикоагулянтная терапия

- Рекомендовано, при возможности, отложить применение регионарных методов анестезии как минимум на 12 часов после введения предшествующей профилактической дозы НМГ. Профилактическое введение НМГ может быть продолжено спустя 12 ч после родов, но не ранее, чем 4 ч после удаления эпидурального катетера (**Приложение А3.5**) [69, 139, 179].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Не рекомендовано выполнять спинальную анестезию и проводить постановку эпидурального катетера ранее, чем 24 часа после последнего введения терапевтической дозы НМГ. Если 24 часа не прошло, альтернативой регионарной анестезии служит внутривенное обезболивание или общая анестезия для проведения операции кесарева сечения. Введение лечебной дозы НМГ рекомендовано через 24 часа после родов, но не

раньше, чем через 24 часа после удаления эпидурального катетера (**Приложение А3.5, Приложение Б4 и Б5**) [69, 166, 179, 180].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- НМГ не рекомендовано вводить в течение 4 часов после извлечения эпидурального катетера, а катетер не следует извлекать в течение 12 часов после последней инъекции НМГ (**Приложение А3.5**) [170, 179].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Профилактическое введение #гепарина натрия** рекомендовано продолжить не раньше, чем через 1 ч после удаления эпидурального катетера. Лечебная доза НФГ** может быть введена через 1 час после родов, но не раньше, чем через 1 час после удаления эпидурального катетера. Катетер может быть удален через 4-6 часов после введения НФГ**[69] (**Приложение А3.5**).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению

- Всем пациенткам, перенесшим ТГВ нижних конечностей, рекомендовано постоянное ношение компрессионного трикотажа, эластическая компрессия, начиная с первых дней заболевания [134, 181].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: необходимо использовать гольфы (при дистальной локализации тромбоза) или чулки (при проксимальном ТГВ) 2—3 компрессионного класса. Полная отмена компрессии целесообразна только при незначительных по протяженности изменениях в глубоком венозном русле и отсутствии клинических признаков заболевания. Вне беременности клинические симптомы посттравматического синдрома сохраняются в 25–50% случаев после ТГВ, а тяжелое течение наблюдаются примерно в 5–10% случаев [121]. При долгосрочном наблюдении в течение 3-16 лет у женщин с ТГВ, случившемся во время беременности, развивался ПТС любой степени в 42% случаев и тяжелый ПТС в 7% случаев, при этом проксимальный постнатальный ТГВ является самым сильным фактором риска развития ПТС (ОШ 6,3; 95% ДИ 2,0 - 19,8) [181].

- В случае ТГВ и выраженного отека нижней конечности в острой фазе следует использовать компрессионную терапию для уменьшения боли и отека)[70, 182].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: компрессионная терапия - подобранные по размеру градуированные эластичные компрессионные чулки (GCS; класс 2, что соответствует давлению 23-32 мм рт. ст.). Данные исследований, проведенных на небеременных пациентках, показывают, что частота посттравматического синдрома может быть снижена на 50%, при использовании компрессионной терапии в течение двух лет [9]. Несмотря на то, что недавно опубликованное плацебо-контролируемое исследование «SOX» не смогло подтвердить положительный эффект компрессионной терапии на частоту ПТС, за счет низкого уровня комплаентности (55,6%) [123] и из-за недостатков в дизайне этого исследования, многие руководства по-прежнему рекомендуют компрессионное лечение [21]. Нет сомнений в том, что применение компрессионного трикотажа улучшает симптомы у пациентов за счет уменьшения боли и отека ног [124]. За счет применения компрессионного трикотажа, уменьшается диаметр венозных сосудов и увеличивается скорость кровотока в общей бедренной вене, что приводит к снижению венозного застоя и улучшению функции вен в долгосрочной перспективе [106, 177, 183].

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

5.1. Рекомендации по профилактике ВТЭО во время беременности.

- Беременным пациенткам рекомендовано выполнить оценку факторов риска ВТЭО при первом посещении врача (на раннем сроке беременности или до беременности) [69].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5)

Комментарий: из всех случаев ВТЭО, возникших во время беременности - 40-50% - возникли до 15 недели беременности. Эти данные подчеркивают необходимость в оценке риска до беременности и начале профилактики, при необходимости, на более ранних сроках беременности [83, 184]. Метаанализ показал, что большинство случаев ВТЭО возникают во время беременности, имея равномерное распределение на протяжении всего срока беременности, однако две трети случаев фатальных случаев ТЭЛА возникали в первом триместре беременности [51, 185].

- Повторную оценку факторов риска следует выполнить повторно в случае поступления беременной пациентки в стационар по любой причине или в случае возникновения у нее других интеркуррентных заболеваний [69, 71, 120].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5).

- При наличии четырех или более баллов (**Приложение Г3**) (кроме перенесенного ВТЭО или наличия тромбофилии высокого риска) рекомендовано проведение

профилактики низкомолекулярными гепаринами (НМГ) на протяжении всей беременности, и профилактическое применение НМГ на протяжении 6 недель после родов [69, 102, 170, 186].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5)

- При наличии трех баллов (кроме перенесенного ВТЭО или наличия тромбофилии высокого риска) рекомендовано проводить профилактику ВТЭО препаратами НМГ с 28 недели беременности и профилактическое применение НМГ на протяжении 6 недель после родов (**Приложение Г3**) [69, 102, 166, 170].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5)

- Женщинам с предшествующим ВТЭО рекомендовано провести прием (осмотр, консультацию) врача-акушера-гинеколога первичный и Прием (осмотр, консультацию) врача-гематолога первичный перед беременностью или при первом осмотре во время беременности и составить план ведения в отношении тромбопрофилактики во время беременности [12, 69, 187–189].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5)

- Женщинам с предшествующим ВТЭО (за исключением тех, которые перенесли однократно ВТЭО, связанное с большим хирургическим вмешательством и не имеющих других факторов риска) рекомендована тромбопрофилактика НМГ на протяжении всей беременности (**Приложение Г4**) [12, 69, 123, 190–192].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –4)

Комментарий: данные, полученные во многих исследованиях, свидетельствуют, что риск рецидива во время беременности невысокий, если предшествующее ВТЭО было спровоцировано преходящим большим фактором риска, который более не присутствует. Вне беременности риск рецидива ниже у лиц с ВТЭО, осложнившим расширенное хирургическое вмешательство, по сравнению с лицами, у которых ВТЭО был спровоцирован другими преходящими и не связанными с хирургическим вмешательством, факторам риска [193–195].

- Если первоначальный эпизод ВТЭО был спровоцирован расширенным оперативным вмешательством при отсутствии других факторов риска антенатальную тромбопрофилактику НМГ рекомендовано назначать после 28 недель [12, 69, 196].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5).

- Женщинам с активным онкологическим заболеванием во время беременности, которым планируется проведение полихимиотерапии, рекомендовано проведение тромбопрофилактики НМГ до родов и в течение 6 недель после родов [197, 198].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –4)

Комментарий: Надежная доказательная база о необходимости этих рекомендаций отсутствует, так как данные о риске ВТЭО у женщин с активными онкологическими заболеваниями немногочисленны в виду того, что во время беременности они встречаются редко. Само по себе онкологическое заболевание ассоциировано с высоким риском ВТЭО.

- В ряде сообщений было показано, что риск ВТЭО был повышен у беременных с раком шейки матки, яичников, лимфомой Ходжкина, миелоидными лейкозами [197, 198]. У женщин, поступающих с тяжелой рвотой, рекомендована тромбопрофилактика НМГ, а при разрешении неукротимой рвоты тромбопрофилактику можно прекратить через 6-7 дней [69, 71, 127, 199].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- У женщин с синдромом гиперстимуляции яичников рекомендовано проведение тромбопрофилактики НМГ в первом триместре в течении 3 месяцев после регресса клинической картины [69]. Доказательных данных по длительности тромбопрофилактики при СГЯ в случае отсутствия беременности недостаточно. Минимально необходимый период – до полного регрессирования клинических симптомов СГЯ. [200, 201].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- У женщин с беременностью, наступившей в результате ЭКО, и тремя другими факторами риска рекомендовано рассмотреть возможность тромбопрофилактики НМГ начиная с первого триместра [69, 200].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- У беременных с факторами риска развития ТГВ для профилактики тромбоза вен рекомендовано применение градуированной компрессии, создаваемой при использовании компрессионного трикотажа с давлением от 15 мм рт. ст. на уровне лодыжек, или эластическая компрессия, во время беременности и в течение 6 недель после родов, в том числе после кесарева сечения [69, 202, 203].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: применение компрессионного трикотажа подходящего размера и при условии обеспечения постепенного наращивания компрессии с давлением на голень 14-15 мм рт. ст. при беременности и в послеродовом периоде рекомендовано женщинам, находящиеся в стационаре после кесарева сечения, имеющие высокий риск развития ВТЭО (например, предшествующее ВТЭО, более четырех факторов риска, выявленных в антенатальный период или более чем два фактора риска, выявленных в послеродовый период), а также женщины, путешествующие на большие расстояния в течение более чем

4 часов [203]. Какие-либо исследования, обосновывающие использование компрессионного трикотажа при беременности и в послеродовом периоде, отсутствуют, и рекомендации в значительной мере получены путем экстраполяции данных исследований, изучавших применение компрессионного трикотажа в популяции госпитализированных пациентов вне беременности. В небольших исследованиях было показано, что применение компрессионного трикотажа значительно улучшает венозный отток у беременных женщин и усиливает кровоток при одновременном уменьшении диаметра просвета поверхностной и глубокой бедренной вен у пациентов на поздних стадиях беременности и в раннем послеродовом периоде. Использование чулок с градуированной компрессией могут облегчать симптомы у беременных женщин с острым проксимальным ТГВ [1, 106, 202, 204].

- Рекомендовано использование компрессионного трикотажа/ эластической компрессии /перемежающей пневмокомпрессии нижних конечностей у пациенток с высоким риском кровотечения (которые не могут получать фармакологическую тромбопрофилактику), при наличии противопоказаний к антикоагулянтной тромбопрофилактике, или в качестве дополнения к антикоагулянтной тромбопрофилактике у хирургических пациентов [24, 166, 205].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5)

Комментарий: Среди тяжелобольных пациентов, получавших антитромботическую терапию, дополнительная прерывистая пневматическая компрессия не привела к значительному снижению частоты проксимального тромбоза глубоких вен нижних конечностей по сравнению с применением только фармакологической тромбопрофилактики [206].

5.2. Рекомендации по профилактике ВТЭО у женщин с наследственными и приобретенной тромбофилиями.

- Беременным с наследственными тромбофилиями высокого риска (дефицит антитромбина, гомозиготная мутация Лейден, гомозиготная мутация протромбина, сочетание гетерозигот Лейден и протромбина) показана тромбопрофилактика в течение всей беременности и не менее 6 недель после родов [69].

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств –5).

- Женщины с предшествующим ВТЭО, связанным с АФС или дефицитом антитромбина должны наблюдаться **совместно с врачом-гематологом**. При приеме пероральных антитромботических средств в течение длительного времени, женщинам с предшествующим ВТЭО, связанным с АФС, рекомендовано назначить тромбопрофилактику повышенной дозой НМГ (75% от терапевтической дозы, либо

полная терапевтическая доза) (**Приложение Г4**) антенатально и на протяжении 6 недель после родов или вплоть до возобновления пероральной антикоагулянтной терапии после родов. Женщинам с предшествующим ВТЭО, связанным с дефицитом антитромбина, рекомендованы контроль и коррекция уровня АТ с последующим назначением тромбопрофилактики НМГ антенатально и на протяжении 6 недель после родов или вплоть до возобновления пероральной антикоагулянтной терапии после родов [24, 102, 170].

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств –5).

Комментарий: Решение о назначении антикоагулянтной терапии женщинам с наследственными тромбофилиями зависит от наличия ВТЭО в анамнезе, наследственной тромбофилии, отягощенного семейного анамнеза по ВТЭО и дополнительных факторах риска (кесарево сечение, ожирение и длительная иммобилизация)[207]. Женщины с АФС и предшествующим ВТЭО имеют высокий риск рецидива ВТЭО во время беременности. В проведенном в Канаде исследовании установлено, что АФС был связан со скорректированным отношением шансов развития ТЭЛА 12,9 (95% ДИ 4,4-38,0) и ТГВ 5,1 (95% ДИ 1,8-14,3) Поэтому это требует применение высоких профилактических доз во время беременности, однако некоторые авторы рекомендуют применение либо средних (75% от терапевтической дозы), либо полных терапевтических доз НМГ, особенно в случае АФС с рецидивированием предшествующего ВТЭО или артериальными тромбозами.

- Ведение беременных женщин с АФС и предшествующим ВТЭО или артериальными тромбозами рекомендовано осуществлять совместно с врачом-гематологом и/или врачом-ревматологом, имеющими клинический опыт в этой терапевтической области [188, 208, 209].

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств –4).

- При бессимптомном дефиците антитромбина, гомозиготной мутации фактора V (мутация Лейден), гомозиготной мутации гена протромбина, наличие более чем одного варианта тромбофилии (включая и сочетание гетерозиготных мутаций фактора V Лейден и гена протромбина) рекомендована антенатальная и в течении 6 недель после родоразрешения тромбопрофилактика. [102, 170, 207].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: При бессимптомном (нет тромботических событий в личном анамнезе) гетерозиготном носительстве мутации Лейден и мутации гена протромбина вопрос о тромбопрофилактике решать при оценке дополнительных факторов риска (**Приложение Г3**). Так, при наличии трех дополнительных факторов риска тромбопрофилактика

назначается с момента регистрации факта беременности, при выявлении двух факторов риска тромбопрофилактика проводится с 28 недель, и при наличии только одного фактора риска тромбопрофилактика назначается только в послеродовом периоде 10 дней [69].

- Антенатальная тромбопрофилактика не рекомендована рутинно женщинам с тромбофилией низкого риска тромбоэмболических осложнений (**Приложение Г4**) [69, 210].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Антенатальная и постнатальная тромбопрофилактика беременным не рекомендована при наличии полиморфизма генов метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) и повышенном уровне гомоцистеина [34].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: Нет данных о клинически значимом повышении риска развития ВТЭО и больших акушерских синдромов при беременности [21, 60, 61].

- У женщин с наличием семейного анамнеза ВТЭО у родственника первой степени родства в возрасте до 50 лет, рекомендовано направить на проведение обследования на тромбофилии высокого риска на этапе планирования беременности (**Приложение Г3**) [69].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- При бессимптомном носительстве антифосфолипидных антител без предшествующего ВТЭО и (или) акушерских осложнений не рекомендовано проведение антикоагулянтной профилактики антенатально [209, 211].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

5.3. Тромбопрофилактика после родоразрешения:

- У всех женщин с ожирением 3 степени (ИМТ, рассчитанный по начальному весу пациентки, выше или равен 40 кг/м^2) следует проводить профилактику НМГ в дозах, соответствующих массе тела на протяжении 10 дней после родов [10, 212–214].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- У женщин с двумя или более персистирующими факторами риска (**Приложение Г3**) (кроме перенесенного ВТЭО или наличия тромбофилии высокого риска), следует применять НМГ в профилактических дозах, скорректированных в соответствие с массой тела на протяжении 10 дней после родов [83, 215–217].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- При наличии любого онкологического заболевания в активной стадии риск ВТЭО в послеродовом периоде расценивается как высокий, и рекомендована тромбопрофилактика НМГ минимум в течение 6 недель после родов [69, 197].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –4)

- Тромбопрофилактика в послеродовом периоде проводится в зависимости от нозологии. В случае наличия протезированных клапанов и других заболеваний, требующих тромбопрофилактики вне беременности, показана терапия #варфарином** в стандартном режиме, как до беременности. Пациенты, которые ранее не принимали #варфарин**: начальная доза — 5 мг/сутки (2 табл. в день) в течение первых 4 дней. На 5-й день лечения определяется МНО и в соответствии с этим показателем назначается поддерживающая доза препарата. Обычно поддерживающая доза препарата — 2,5–7,5 мг/сутки (1–3 табл. в день). Пациенты, которые ранее принимали #варфарин** рекомендуемая стартовая доза составляет двойную дозу известной поддерживающей дозы препарата и назначается в течение первых 2 дней. Затем лечение продолжают с помощью известной поддерживающей дозы. На 5-й день лечения проводят контроль МНО и коррекцию дозы в соответствии с этим показателем. Рекомендуется поддерживать показатель МНО от 2 до 3 в случае профилактики и лечения венозного тромбоза, эмболии легочной артерии, фибрилляции предсердий, дилатационной кардиомиопатии, осложненных заболеваний клапанов сердца, протезирования клапанов сердца биопротезами. Более высокие показатели МНО от 2,5 до 3,5 рекомендуются при протезировании клапанов сердца механическими протезами и осложненном остром инфаркте миокарда. В случае необходимости назначения прямых оральных антитромботических средств это проводится после завершения лактации. Во время лактации показана тромбопрофилактика НМГ или #варфарином** [69].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5)

- НМГ рекомендованы для профилактики и лечения ВТЭО в послеродовом периоде. [45, 69].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: Частота таких осложнений как кровотечение, гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ), гепарин-ассоциированный остеопороз ниже у женщин, получающих НМГ по сравнению с НФГ** [72].

- Всем женщинам с наличием в анамнезе подтвержденного ВТЭО рекомендовано проводить тромбопрофилактику НМГ или #варфарином** на протяжении по меньшей мере 6 недель после родов независимо от способа родоразрешения [24, 102, 170].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5)

Комментарий: использование #варфарина** не рекомендовано у женщин с дефицитом протеина С или S в связи с риском развития варфарин-индуцированного некроза кожи [218].

- У женщин с наличием в анамнезе семейного ВТЭО у родственников первой линии родства до 50 лет и подтвержденной тромбофилией следует рекомендовать 6-недельную послеродовую тромбопрофилактику [24, 191–195].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –4)

- У всех женщин после операции кесарева сечения следует проводить тромбопрофилактику НМГ на протяжении 10 дней после родов, за исключением тех, кому проведено плановое кесарево сечение без дополнительных факторов риска [24, 216, 219, 220].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: Большинство женщин, у которых развиваются ВТЭО после кесарева сечения, имеют другие факторы риска, включающие беременность двойней, ожирение, тяжелую преэклампсию, повторное оперативное вмешательство, иммобилизацию и предлежание плаценты. Кесарево сечение является фактором риска смерти от ТЭЛА. Плановое кесарево сечение, по меньшей мере, удваивает риск послеродового ВТЭО по сравнению с вагинальным родоразрешением. Риск послеродового ВТЭО после экстренного кесарева сечения в два раза выше, чем после планового кесарева сечения, и в четыре раза больше, чем после вагинального родоразрешения [213, 216].

- Послеродовую тромбопрофилактику рекомендовано проводить в течение 6 недель у женщин с высоким риском и в течение 10 дней у женщин со средним (промежуточным) риском (**Приложение Г4**) [69, 197, 198].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5)

- Терапию НМГ рекомендовано прекратить или временно отменить у женщин с кровотечением, тщательно оценив при этом баланс между риском развития кровотечения и тромбоза [221].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Женщинам с наличием в анамнезе или имеющейся на данный момент аллергической реакцией на НМГ рекомендовано предложить альтернативный препарат или альтернативные методы профилактики [150].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

- У женщин с очень высоким риском тромбоза рекомендовано использовать гепарин натрия** при сроке незадолго до родов, и вскоре после родов, если присутствует повышенный риск кровотечения или в случае, когда может потребоваться применение методов регионарной анестезии (**Приложение А3.5**) [24, 45].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- В случае применения #гепарина натрия** после кесарева сечения (или другой операции) рекомендовано контролировать количество тромбоцитов перед началом терапии НФГ**, затем каждые 2–3 дня вплоть до прекращения терапии #гепарином натрия**[24, 69].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

6. Организация оказания медицинской помощи

В соответствие с Приказом Минздрава России от 20.10.2020 N 1130н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология" (Зарегистрировано в Минюсте России 12.11.2020 N 60869) пациентки, которым показаны антитромботические средства во время беременности и в послеродовом периоде соответствуют критериям для определения этапности оказания медицинской помощи, консультирования и направления беременных женщин в акушерские стационары третьей А (Б) группы (уровня) (например: заболевания сердечно-сосудистой системы (ревматические и врожденные пороки сердца вне зависимости от степени недостаточности кровообращения, пролапс митрального клапана с гемодинамическими нарушениями, оперированные пороки сердца, аритмии, миокардиты, кардиомиопатии, хроническая артериальная гипертензия); тромбозы, тромбоэмболии и тромбофлебиты в анамнезе и при настоящей беременности; заболевания нервной системы (эпилепсия, рассеянный склероз, нарушения мозгового кровообращения, состояния после перенесенных ишемических и геморрагических инсультов).

Всем беременным с диагностированным случаем острого тромбоза показан прием (осмотр, консультация) врача-сердечно-сосудистого хирурга первичный и госпитализация в стационар III уровня [222].

Нахождение под амбулаторным наблюдением в течение не менее 2-х недель от момента постановки диагноза возможно только после заключения врача-сердечно-сосудистого хирурга [102].

При оказании медицинской помощи необходимо учитывать приказ от 3 декабря 2007 г. N 736.

Показано стационарное наблюдение и лечение беременных и родильниц с легочной тромбоэмболией в стационаре, в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии [1, 6, 24].

Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности (в ред. Приказа Минздравсоцразвития РФ от 27.12.2011 N 1661н):
тромбоэмболическая болезнь и тромбоэмболические осложнения (системные эмболии артерий головного мозга, рук, ног, почек, мезентериальных сосудов, а также ветвей легочной артерии) (I74, I74.2, I74.3, I74.8); пороки сердца с тромбоэмболическими осложнениями во время беременности или в анамнезе, а также при наличии тромба в полостях сердца (I74 I81 - I82 I51.3)

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Отсутствует.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№п/п	Критерии качества	Оценка выполнения
1	Выполнена повторно оценка факторов риска ВТЭО - при поступлении беременной пациентки в стационар по любой причине или в случае возникновения у нее других интеркуррентных заболеваний	Да/Нет
2	Выполнено скрининга на тромбофилии, обусловленные дефицитом естественных антикоагулянтов (определение активности антитромбина III в крови, исследование уровня протеина С в крови, определение активности протеина S в крови) через 12 недель после эпизода ВТЭО вне антикоагулянтной и гормональной терапии.	Да/Нет
3	Выполнено триплексное сканирование нижней полой вены, подвздошных вен и вен нижних конечностей (комплексное) при подозрении на ТЭЛА для диагностики ТГВ	Да/Нет
4	Выполнено назначение НМГ для профилактики и лечения ВТЭО во время беременности и в послеродовом периоде	Да/Нет
5	Выполнено назначение НМГ при возникновении ВТЭО во время беременности (при отсутствии осложнений при введении препарата) с момента выявления показаний до завершения беременности и в	Да/Нет

	течение 6 недель после родоразрешения.	
6	Выполнено стационарное наблюдение и лечение беременной с легочной тромбоэмболией	Да/Нет

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений. *Флебология*. 2015; 9(4):1–52. .
2. Kohlhepp L.M., Hollerich G., Vo L., Hofmann-Kiefer K., Rehm M., Louwen F., et al. Physiological changes during pregnancy. *Anaesthesist*. 2018; 67(5):383–96. <https://dx.doi.org/10.1007/s00101-018-0437-2>.
3. Szecsi P.B., Jørgensen M., Klajnbard A., Andersen M.R., Colov N.P., Stender S. Haemostatic reference intervals in pregnancy. *Thromb Haemost*. 2010; 103(4):718–27. <https://dx.doi.org/10.1160/TH09-10-0704>.
4. Hellgren M. Hemostasis during normal pregnancy and puerperium. *Semin Thromb Hemost*. 2003; 29(2):125–30. <https://dx.doi.org/10.1055/s-2003-38897>.
5. Cerneca F., Ricci G., Simeone R., Malisano M., Alberico S., Guaschino S. Coagulation and fibrinolysis changes in normal pregnancy increased levels of procoagulants and reduced levels of inhibitors during pregnancy induce a hypercoagulable state, combined with a reactive fibrinolysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1997; 73(1):31–6. [https://dx.doi.org/10.1016/S0301-2115\(97\)02734-6](https://dx.doi.org/10.1016/S0301-2115(97)02734-6).
6. Konstantinides S. V., Meyer G., Bueno H., Galié N., Gibbs J.S.R., Agno W., 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://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>.
7. Schulman S., Konstantinides S., Hu Y., Tang L. V. Venous Thromboembolic Diseases: Diagnosis, Management and Thrombophilia Testing: Observations on NICE Guideline [NG158]. *Thromb Haemost*. 2020; 120(8):1143–6. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0040-1712913>.
8. Heit J., Kobbervig C., James A., Petterson T., Bailey K., Melton Iii J. Trends in the Incidence of Venous Thromboembolism during. *Ann Intern Med*. 2005; 143(10):697–706. .
9. GHERMAN R.B., GOODWIN T.M., LEUNG B., BYRNE J.D., HETHUMUMI R., MONTORO M. Incidence, clinical characteristics, and timing of objectively diagnosed

- venous thromboembolism during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1999; 94(5):730–4. <https://dx.doi.org/10.1097/00006250-199911000-00017>.
10. Simpson E.L., Lawrenson R.A., Nightingale A.L., Farmer R.D.T. Venous thromboembolism in pregnancy and the puerperium: incidence and additional risk factors from a London perinatal database. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2001; 108(1):56–60. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2001.00004.x>.
 11. O’Herlihy C. Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006–2008. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2011; 118(11):1403–4. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2011.03127.x>.
 12. Factors R., Changes P., Thromboembolism V. ACOG Practice Bulletin No. 196: Thromboembolism in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018; 132(1):e1–17. <https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000002706>.
 13. Article O. Pregnancy , the postpartum period and prothrombotic defects : risk of venous thrombosis in the MEGA study. 2008; (November 2007):632–7. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2008.02921.x>.
 14. Sharma S., Monga D. Venous thromboembolism during pregnancy and the post-partum period: Incidence and risk factors in a large Victorian health service. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol.* 2008; 48(1):44–9. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1479-828X.2007.00799.x>.
 15. Bødker B., Hvidman L., Weber T., Møller M., Aarre A., Nielsen K.M., et al. Maternal deaths in Denmark 2002–2006. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009; 88(5):556–62. <https://dx.doi.org/10.1080/00016340902897992>.
 16. Clark S.L., Belfort M.A., Dildy G.A., Herbst M.A., Meyers J.A., Hankins G.D. Maternal death in the 21st century: causes, prevention, and relationship to cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 199(1):36.e1-5; discussion 91-2. e7-11. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2008.03.007>.
 17. Samuelsson E., Hellgren M., Högberg U. Pregnancy-related deaths due to pulmonary embolism in Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007; 86(4):435–43. <https://dx.doi.org/10.1080/00016340701207500>.
 18. Zotz R.B., Gerhardt A., Scharf R.E. Inherited thrombophilia and gestational venous thromboembolism. *Women’s Heal.* 2007; 3(2):215–25. <https://dx.doi.org/10.2217/17455057.3.2.215>.
 19. Domagala T.B., Adamek L., Nizankowska E., Sanak M., Szczeklik A. Mutations C677T and A1298C of the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene and fasting plasma homocysteine levels are not associated with the increased risk of venous thromboembolic disease. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2002; 13(5):423–31.

- <https://dx.doi.org/10.1097/00001721-200207000-00007>.
20. McColl M.D., Ellison J., Reid F., Tait R.C., Walker I.D., Greer I.A. Prothrombin 20210 G→A, MTHFR C677T mutations in women with venous thromboembolism associated with pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 2000; 107(4):565–9. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2000.tb13281.x>.
 21. Den Heijer M., Lewington S., Clarke R. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: A meta-analysis of published epidemiological studies. *J Thromb Haemost.* 2005; 3(2):292–9. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01141.x>.
 22. Den Heijer M., Willems H.P.J., Blom H.J., Gerrits W.B.J., Cattaneo M., Eichinger S., et al. Homocysteine lowering by B vitamins and the secondary prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Blood.* 2007; 109(1):139–44. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2006-04-014654>.
 23. Robertson L., Wu O., Langhorne P., Twaddle S., Clark P., Lowe G.D.O., et al. Thrombophilia in pregnancy: A systematic review. *Br J Haematol.* 2006; 132(2):171–96. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05847.x>.
 24. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. Green-top guideline No. 37a. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG); 2015 April.
 25. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 197: Inherited Thrombophilias in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018; 132(1):e18–34. <https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000002703>.
 26. Verso M., Agnelli G. Venous thromboembolism associated with long-term use of central venous catheters in cancer patients. *J Clin Oncol.* 2003; 21(19):3665–75. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2003.08.008>.
 27. Flinterman L.E., Van Der Meer F.J.M., Rosendaal F.R., Doggen C.J.M. Current perspective of venous thrombosis in the upper extremity. *J Thromb Haemost.* 2008; 6(8):1262–6. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2008.03017.x>.
 28. Paauw J.D., Borders H., Ingalls N., Boomstra S., Lambke S., Fedeson B., et al. The incidence of PICC line-associated thrombosis with and without the use of prophylactic anticoagulants. *J Parenter Enter Nutr.* 2008; 32(4):443–7. <https://dx.doi.org/10.1177/0148607108319801>.
 29. James A.H., Tapson V.F., Goldhaber S.Z. Thrombosis during pregnancy and the postpartum period. 2005; :216–9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2004.11.037>.
 30. Bates S.M., Jaeschke R., Stevens S.M., Goodacre S., Wells P.S., Stevenson M.D.

- Diagnosis of DVT Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis , 9th ed : American College of Chest Physicians. 2012; (i)<https://dx.doi.org/10.1378/chest.11-2299>.
31. Селиверов Е.И., Лобастов К.В., Илюхин Е.А., Апханова Т.В., Ахметзянов Р.В., Ахтямов И.Ф., et al. Профилактика, диагностика и лечение тромбоза глубоких вен. Рекомендации российских экспертов. Флебология. 2023; 17(3):152–296. .
 32. Ataullakhanov F.I., Koltsova E.M., Balandina A.N., Serebriyskiy I.I., Vuimo T.A., Panteleev M.A. Classic and Global Hemostasis Testing in Pregnancy and during Pregnancy Complications. Semin Thromb Hemost. 2016; 42(7):696–716. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0036-1592303>.
 33. Gloviczki P., Comerota A.J., Dalsing M.C., Eklof B.G., Gillespie D.L., Gloviczki M.L., et al. The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: Clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. J Vasc Surg. 2011; 53(5 SUPPL.):2S-48S. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2011.01.079>.
 34. Silverman N.S., Metz T.D. ACOG Practice Bulletin No. 197 Clinical Management Guidelines for Inherited Thrombophilias in Pregnancy. ACOG Pract Bull. 2018; 132(1):e18–34. .
 35. Нарушения венозного оттока. 2016; :1–27. .
 36. Directory P., Scholar G. Российские Клинические Рекомендации По Профилактике И Лечение Венозных Тромбоэмболических Осложнений (Втэо). Флебология. 2015; 9(2):4–52. .
 37. Konstantinides S. V., Meyer G., Galié N., Simon R Gibbs J., Aboyans V., Ageno W., et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Respir J. 2019; 54(3)<https://dx.doi.org/10.1183/13993003.01647-2019>.
 38. Le Gal G., Righini M., Pierre-Marie R., Sanchez O., Aujesky D., Bounameaux H. Prediction of Pulmonary Embolism in the Emergency Department. Ann Intern Med. 2006; 144(3):165–71. .
 39. Klok F.A., Mos I.C.M., Nijkeuter M., Righini M., Perrier A., Le Gal G., et al. Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. Arch Intern Med. 2008; 168(19):2131–6. <https://dx.doi.org/10.1001/archinte.168.19.2131>.
 40. Konstantinides S. V, Torbicki A., Agnelli G., Danchin N., Fitzmaurice D., Galiè N., et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J. 2014; 35(43):3033–69, 3069a-3069k.

- <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu283>.
41. van der Pol L.M., Tromeur C., Bistervels I.M., Ni Ainle F., van Bommel T., Bertoletti L., et al. Pregnancy-Adapted YEARS Algorithm for Diagnosis of Suspected Pulmonary Embolism. *N Engl J Med.* 2019; 380(12):1139–49. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1813865>.
 42. Varrias D., Spanos M., Kokkinidis D.G., Zoumpourlis P., Kalaitzopoulos D.R. Venous Thromboembolism in Pregnancy: Challenges and Solutions. *Vasc Health Risk Manag.* 2023; 19:469–84. <https://dx.doi.org/10.2147/VHRM.S404537>.
 43. Fitzsimmons J., Hart L., Oliver E., Mulla W. Diagnosis of Pulmonary Embolism in Pregnancy. *Am J Perinatol.* 2024; 41(S 01):e2307–12. <https://dx.doi.org/10.1055/a-2112-8049>.
 44. Тромбоэластометрии И.П., Гемостаза И.П., Акушерской У.Ж.В. Изменение показателей тромбоэластометрии и плазменного гемостаза у женщин в акушерской практике. :3–7. .
 45. Bates S.M., Rajasekhar A., Middeldorp S., McLintock C., Rodger M.A., James A.H., 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://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2018024802>.
 46. Syndrome A. P R A C T I C E. 2012; 120(6):1514–21. .
 47. Arkel Y.S. Protein Z , protein S levels are lower in patients with thrombophilia and subsequent pregnancy complications. 2005; (April 2004):497–501. .
 48. Lockwood C.J., Krikun G., Rahman M., Caze R., Buchwalder L., Schatz F. The role of decidualization in regulating endometrial hemostasis during the menstrual cycle, gestation, and in pathological states. *Semin Thromb Hemost.* 2007; 33(1):111–7. <https://dx.doi.org/10.1055/s-2006-958469>.
 49. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb Res.* 2004; 114(5-6 SPEC. ISS.):409–14. <https://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2004.08.004>.
 50. Lindqvist P., Dahlbäck B., Maršál K. Thrombotic risk during pregnancy: A population study. *Obstet Gynecol.* 1999; 94(4):595–9. [https://dx.doi.org/10.1016/S0029-7844\(99\)00308-7](https://dx.doi.org/10.1016/S0029-7844(99)00308-7).
 51. Jacobsen A.F., Skjeldestad F.E., Sandset P.M. Incidence and risk patterns of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium-a register-based case-control study. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 198(2):233.e1-233.e7. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2007.08.041>.
 52. Liu S., Rouleau J., Joseph K.S., Sauve R., Liston R.M., Young D., et al. Epidemiology of

- Pregnancy-associated Venous Thromboembolism: A Population-based Study in Canada. *J Obstet Gynaecol Canada*. 2009; 31(7):611–20. [https://dx.doi.org/10.1016/S1701-2163\(16\)34240-2](https://dx.doi.org/10.1016/S1701-2163(16)34240-2).
53. Middeldorp S. Is thrombophilia testing useful? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011; 2011:150–5. <https://dx.doi.org/10.1182/asheducation-2011.1.150>.
 54. Quinn D.A., Sos T.A., Sostman H.D., Tapson V.F., Wakefield T.W., Weg J.G., et al. *new england journal*. 2006; :2317–27. .
 55. Pintao M.C., Ribeiro D.D., Bezemer I.D., Garcia A.A., De Visser M.C.H., Doggen C.J.M., et al. Protein S levels and the risk of venous thrombosis: Results from the MEGA case-control study. *Blood*. 2013; 122(18):3210–9. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2013-04-499335>.
 56. Croles F.N., Nasserinejad K., Duvekot J.J., Kruip M.J., Meijer K., Leebeek F.W. Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: systematic review and bayesian meta-analysis. *BMJ*. 2017; 359:j4452. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.j4452>.
 57. Dahlbäck B. Vitamin K-Dependent Protein S: Beyond the Protein C Pathway. *Semin Thromb Hemost*. 2018; 44(2):176–84. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0037-1604092>.
 58. With M., Of H., During T., Puerperium P. *The New Eng J of Med*. Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. 2000.
 59. Franco R.F., Reitsma P.H. Genetic risk factors of venous thrombosis. *Hum Genet*. 2001; 109(4):369–84. <https://dx.doi.org/10.1007/s004390100593>.
 60. Peng F., Labelle L.A., Rainey B.J., Tsongalis G.J. Single nucleotide polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene are common in US Caucasian and Hispanic American populations. *Int J Mol Med*. 2001; 8(5):509–11. <https://dx.doi.org/10.3892/ijmm.8.5.509>.
 61. Eichinger S. Homocysteine, vitamin B6 and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2003; 33(5–6):342–4. <https://dx.doi.org/10.1159/000083825>.
 62. Kovac M., Mikovic Z., Rakicevic L., Srzentic S., Mandic V. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* The use of D-dimer with new cutoff can be useful in diagnosis of venous thromboembolism in pregnancy. 2010; 148:27–30. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2009.09.005>.
 63. To M.S., Hunt B.J. *OBSTETRIC CASE REPORTS* A negative D-dimer does not exclude venous thromboembolism (VTE) in pregnancy Early fundoscopy , magnetic resonance imaging and venometry in the diagnosis of venous sinus thrombosis. 2008;

- 28(February)<https://dx.doi.org/10.1080/01443610801915975>.
64. Damodaram M., Kaladindi M., Luckit J., Yoong W. D-dimers as a screening test for venous thromboembolism in pregnancy: Is it of any use? 2009; 29(February):101–3. <https://dx.doi.org/10.1080/01443610802649045>.
 65. Pol L.M. Van Der, Mairuhu A.T.A., Tromeur C., Couturaud F., Huisman M. V, Klok F.A. Blood Reviews Use of clinical prediction rules and D-dimer tests in the diagnostic management of pregnant patients with suspected acute pulmonary embolism. YBLRE. 2016; <https://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2016.09.003>.
 66. Goodacre S., Horspool K., Nelson-Piercy C., Knight M., Shephard N., Lecky F., et al. The DiPEP study: an observational study of the diagnostic accuracy of clinical assessment, D-dimer and chest x-ray for suspected pulmonary embolism in pregnancy and postpartum. BJOG An Int J Obstet Gynaecol. 2019; 126(3):383–92. <https://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.15286>.
 67. Langlois E., Cusson-Dufour C., Moumneh T., Elias A., Meyer G., Lacut K., et al. Could the YEARS algorithm be used to exclude pulmonary embolism during pregnancy? Data from the CT-PE-pregnancy study. J Thromb Haemost. 2019; 17(8):1329–34. <https://dx.doi.org/10.1111/jth.14483>.
 68. Cuker A., Arepally G.M., Chong B.H., Cines D.B., Greinacher A., Gruel Y., et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: Heparin-induced thrombocytopenia. Blood Adv. 2018; 2(22):3360–92. <https://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2018024489>.
 69. RCOG. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Thromboembolic Disease in Pregnancy and the Puerperium: Acute Management (Green-top Guideline No. 37b). 2015; (37).
 70. Guidelines E.C.P., Bates S.M., Greer I.A., Pabinger I., Sofaer S. American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy , and Pregnancy * American College of Chest Physicians Evidence- Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). 2008; <https://dx.doi.org/10.1378/chest.08-0761>.
 71. Bates S.M., Middeldorp S., Rodger M., James A.H., Greer I. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. J Thromb Thrombolysis. 2016; 41(1):92–128. <https://dx.doi.org/10.1007/s11239-015-1309-0>.
 72. McLintock C., Brighton T., Chunilal S., Dekker G., McDonnell N., McRae S., et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy and the postpartum period. Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2012.<https://dx.doi.org/10.1111/j.1479-46>

73. Linnemann B., Scholz U., Rott H., Halimeh S., Zotz R., Gerhardt A., et al. Treatment of pregnancy-associated venous thromboembolism - Position paper from the Working Group in Women's Health of the Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH). *Vasa - Eur J Vasc Med.* 2016; 45(2):103–18. <https://dx.doi.org/10.1024/0301-1526/a000504>.
74. Barbour L.A., Oja J.L., Schultz L.K. A prospective trial that demonstrates that dalteparin requirements increase in pregnancy to maintain therapeutic levels of anticoagulation. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 191(3):1024–9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2004.05.050>.
75. Crowther M.A., Spitzer K., Julian J., Ginsberg J., Johnston M., Crowther R., et al. Pharmacokinetic profile of a low-molecular weight heparin (reviparin) in pregnant patients: A prospective cohort Study. *Thromb Res.* 2000; 98(2):133–8. [https://dx.doi.org/10.1016/S0049-3848\(99\)00228-5](https://dx.doi.org/10.1016/S0049-3848(99)00228-5).
76. Rey E., Rivard G.E. Prophylaxis and treatment of thromboembolic diseases during pregnancy with dalteparin. *Int J Gynecol Obstet.* 2000; 71(1):19–24. [https://dx.doi.org/10.1016/S0020-7292\(00\)00290-3](https://dx.doi.org/10.1016/S0020-7292(00)00290-3).
77. Smith M.P., Morris L.A., Steer P.J., Savidge G.F., Bonnar J. Tinzaparin sodium for thrombosis treatment and prevention during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 190(2):495–501. [https://dx.doi.org/10.1016/S0002-9378\(03\)00953-0](https://dx.doi.org/10.1016/S0002-9378(03)00953-0).
78. Article R. Diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy : a systematic review. 2006; (October 2005):496–500. .
79. Baty D. mothers given warfarin breast-feed their infants ? 1977; (JUNE):1564–5. .
80. Стойко Ю.М., Кириенко А.И., Илюхин Е.А., Лобастов К.В., Чаббаров Р.Г., Париков М.А., et al. Диагностика и лечение тромбофлебита поверхностных вен конечностей . Рекомендации Ассоциации флебологов России. 2019; 13(2):78–97. .
81. Yamashita Y., Morimoto T., Amano H., Takase T., Hiramori S., Kim K., et al. Validation of simplified PESI score for identification of low-risk patients with pulmonary embolism: From the COMMAND VTE Registry. *Eur Hear J Acute Cardiovasc Care.* 2020; 9(4):262–70. <https://dx.doi.org/10.1177/2048872618799993>. .
82. Ю. С. Небылицин [и др.] // . Российский медико-биологический вестник имени академика ИП Павлова – 2016 – Т 24 – № 3 – С 92-102.
83. James A.H., Jamison M.G., Brancazio L.R., Myers E.R. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: Incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 194(5):1311–5. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2005.11.008>.
84. Coleridge P.D., Surgery V., Prince R., Hospital A., Wales N.S. AN EVALUATION OF DOPPLER ULTRASOUND AND PHOTOPLETHYSMOGRAPHY IN THE

INVESTIGATION OF VENOUS INSUFFICIENCY. 1992; .

85. London C. Duplex ultrasound investigation of the veins in chronic venous disease of the lower limbs-UIP consensus document . Part II . Anatomy. 2006; :62–71. <https://dx.doi.org/10.1024/0301-1526.36.1.62>.
86. Devis P., Knuttinen M.G. Deep venous thrombosis in pregnancy: Incidence, pathogenesis and endovascular management. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017; 7(Suppl 3):S300–19. <https://dx.doi.org/10.21037/cdt.2017.10.08>.
87. Corti M.-C. Total Cholesterol and Death from Coronary Heart Disease in Older Persons. *Ann Intern Med.* 1998; 128(3):242. <https://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-128-3-199802010-00014>.
88. Righini M., Le Gal G., Aujesky D., Roy P.M., Sanchez O., Verschuren F., et al. Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2008; 371(9621):1343–52. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60594-2](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60594-2).
89. Da Costa Rodrigues J., Alzuphar S., Combescure C., Le Gal G., Perrier A. Diagnostic characteristics of lower limb venous compression ultrasonography in suspected pulmonary embolism: a meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2016; 14(9):1765–72. <https://dx.doi.org/10.1111/jth.13407>.
90. Jay M., Dodd P.E., Ockelford P.A., Coates G., Sc M., Gill G.J., et al. of Internal Medicine. 2017; 98(6):891–9. .
91. T.E. V.M., L.J.J. S., P.G. D.J., M.M.G. L., M. N., S. M. Imaging for the exclusion of pulmonary embolism in pregnancy-a Cochrane Systematic Review of diagnostic test accuracy. *Thromb Res.* 2017; 151(1):S107. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011053.pub2>.www.cochranelibrary.com.
92. Roy P.M., Colombet I., Durieux P., Chatellier G., Sors H., Meyer G. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *Br Med J.* 2005; 331(7511):259–63. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.331.7511.259>.
93. Bova C., Greco F., Misuraca G., Serafini O., Crocco F., Greco A., et al. Diagnostic utility of echocardiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Emerg Med.* 2003; 21(3):180–3. [https://dx.doi.org/10.1016/S0735-6757\(02\)42257-7](https://dx.doi.org/10.1016/S0735-6757(02)42257-7).
94. Casazza F., Bongarzone A., Capozzi A., Agostoni O. Regional right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism and right ventricular infarction. *Eur J Echocardiogr.* 2005; 6(1):11–4. <https://dx.doi.org/10.1016/j.euje.2004.06.002>.
95. Platz E., Hassanein A.H., Shah A., Goldhaber S.Z., Solomon S.D. Regional right ventricular strain pattern in patients with acute pulmonary embolism. *Echocardiography.*

- 2012; 29(4):464–70. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1540-8175.2011.01617.x>.
96. Côté B., Jiménez D., Planquette B., Roche A., Marey J., Pastré J., et al. Prognostic value of right ventricular dilatation in patients with low-risk pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2017; 50(6)<https://dx.doi.org/10.1183/13993003.01611-2017>.
 97. Etesamifard N., Shirani S., Jenab Y., Lotfi-Tokaldany M., Pourjafari M., Jalali A. Role of clinical and pulmonary computed tomography angiographic parameters in the prediction of short- and long-term mortality in patients with pulmonary embolism. *Intern Emerg Med*. 2016; 11(3):405–13. <https://dx.doi.org/10.1007/s11739-015-1376-4>.
 98. Aviram G., Soikher E., Bendet A., Shmueli H., Ziv-Baran T., Amitai Y., et al. Prediction of mortality in pulmonary embolism based on left atrial volume measured on CT pulmonary angiography. *Chest*. 2016; 149(3):667–75. <https://dx.doi.org/10.1378/chest.15-0666>.
 99. Aviram G., Sirsota-Cohen C., Steinvil A., Keren G., Banai S., Sosna J., et al. Automated volumetric analysis of four cardiac chambers in pulmonary embolism: A novel technology for fast risk stratification. *Thromb Haemost*. 2012; 108(2):384–93. <https://dx.doi.org/10.1160/TH11-07-0452>.
 100. Kang D.K., Thilo C., Schoepf U.J., Barraza J.M., Nance J.W., Bastarrika G., et al. CT signs of right ventricular dysfunction: Prognostic role in acute pulmonary embolism. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011; 4(8):841–9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2011.04.013>.
 101. Field L., Chan W., Lee A., Spencer F.A., Crowther M., Rodger M. *Annals of Internal Medicine Article Predicting Deep Venous Thrombosis in Pregnancy : Out in*. 2017; .
 102. Chan W.S., Rey E., Kent N.E., Corbett T., David M., Douglas M.J., et al. Venous Thromboembolism and Antithrombotic Therapy in Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Canada*. 2014; 36(6):527–53. [https://dx.doi.org/10.1016/S1701-2163\(15\)30569-7](https://dx.doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30569-7).
 103. Cruz M., Fernández-Alonso A.M., Rodríguez I., Garrigosa L., Caño A., Carretero P., et al. Postcesarean Thromboprophylaxis with Two Different Regimens of Bemiparin. *Obstet Gynecol Int*. 2011; 2011:1–6. <https://dx.doi.org/10.1155/2011/548327>.
 104. Blondon M., Perrier A., Nendaz M., Righini M., Boehlen F., Boulvain M., et al. Thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin after cesarean delivery: A decision analysis. *Thromb Haemost*. 2010; 103(1):129–37. <https://dx.doi.org/10.1160/TH09-06-0349>.
 105. Cosmi B., Palareti G. Old and new heparins. *Thromb Res*. 2012; 129(3):388–91. <https://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2011.11.008>.
 106. Jamieson R., Calderwood C.J., Greer I.A. The effect of graduated compression stockings

- on blood velocity in the deep venous system of the lower limb in the postnatal period. *BJOG*. 2007; 114(10):1292–4. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2007.01421.x>.
107. Padilla A., Gray E., Pepper D.S., Barrowcliffe T.W. Inhibition of thrombin generation by heparin and low molecular weight (LMW) heparins in the absence and presence of platelet factor 4 (PF4). *Br J Haematol*. 1992; 82(2):406–13. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.1992.tb06437.x>.
 108. Rhéaume M., Weber F., Durand M., Mahone M. Pregnancy-related venous thromboembolism risk in asymptomatic women with antithrombin deficiency. *Obstet Gynecol*. 2016; 127(4):649–56. <https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000001347>.
 109. Greer I.A., Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood*. 2005; 106(2):401–7. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2005-02-0626>.
 110. Goto M., Yoshizato T., Tatsumura M., Takashima T., Ogawa M., Nakahara H., et al. Safety and efficacy of thromboprophylaxis using enoxaparin sodium after cesarean section: A multi-center study in Japan. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2015; 54(3):248–52. <https://dx.doi.org/10.1016/j.tjog.2014.09.008>.
 111. Alalaf S.K., Jawad R.K., Muhammad P.R., Ali M.S., Al Tawil N.G. Bemiparin versus enoxaparin as thromboprophylaxis following vaginal and abdominal deliveries: A prospective clinical trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015; 15(1):1–7. <https://dx.doi.org/10.1186/s12884-015-0515-2>.
 112. Rodger M.A., Kahn S.R., Cranney A., Hodsman A., Kovacs M.J., Clement A.M., et al. Long-term dalteparin in pregnancy not associated with a decrease in bone mineral density: Substudy of a randomized controlled trial. *J Thromb Haemost*. 2007; 5(8):1600–6. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02634.x>.
 113. &NA; Low-Molecular-Weight Heparins Compared with Unfractionated Heparin for Treatment of Acute Deep Venous Thrombosis. *Cardiol Rev*. 1999; 7(5):247. <https://dx.doi.org/10.1097/00045415-199909000-00002>.
 114. Lodigiani C., Dentali F., Banfi E., Ferrazzi P., Librè L., Quaglia I., et al. The effect of parnaparin sodium on in vitro fertilization outcome: A prospective randomized controlled trial. *Thromb Res*. 2017; 159(June):116–21. <https://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2017.08.006>.
 115. Trials C. Article Low-Molecular-Weight Heparin Compared with Intravenous Unfractionated Heparin for Treatment of Pulmonary Embolism. 2004; :175–84. .
 116. Jf V.D.H., Ba H., Hr B., Mh P. Vitamin K antagonists or low-molecular-weight heparin for the long term treatment of symptomatic venous thromboembolism (Review). 2011;

(3).

117. Romualdi E., Dentali F., Rancan E., Squizzato A., Steidl L., Middeldorp S., et al. Anticoagulant therapy for venous thromboembolism during pregnancy: A systematic review and a meta-analysis of the literature. *J Thromb Haemost.* 2013; 11(2):270–81. <https://dx.doi.org/10.1111/jth.12085>.
118. Wu P., Poole T.C., Pickett J.A., Bhat A., Lees C.C. Current obstetric guidelines on thromboprophylaxis in the United Kingdom: Evidence based medicine? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013; 168(1):7–11. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2012.12.022>.
119. Bain E., Wilson A., Tooher R., Gates S., Davis L.-J., Middleton P. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. *Cochrane database Syst Rev.* 2014; 12(2):CD001689. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001689.pub3>.
120. McLintock C., Brighton T., Chunilal S., Dekker G., McDonnell N., McRae S., et al. Recommendations for the prevention of pregnancy-associated venous thromboembolism. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol.* 2012; 52(1):3–13. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1479-828X.2011.01357.x>.
121. Bazzan M., Donvito V. Low-molecular-weight heparin during pregnancy. *Thromb Res.* 2001; 101(1):175–86. [https://dx.doi.org/10.1016/S0049-3848\(00\)00403-5](https://dx.doi.org/10.1016/S0049-3848(00)00403-5).
122. Nelson-Piercy C., Powrie R., Borg J.Y., Rodger M., Talbot D.J., Stinson J., 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://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2011.08.005>.
123. Kearon C., Akl E.A., Comerota A.J., Prandoni P., Bounameaux H., Goldhaber S.Z., et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012; 141(2 Suppl):e419S–e496S. <https://dx.doi.org/10.1378/chest.11-2301>.
124. Zmuda K., Neofotistos D., Ts'ao C.H. Effects of unfractionated heparin, low-molecular-weight heparin, and heparinoid on thromboelastographic assay of blood coagulation. *Am J Clin Pathol.* 2000; 113(5):725–31. <https://dx.doi.org/10.1309/Q4AE-BMCW-CQ7J-NUVT>.
125. Tsikouras P., Christoforidou A., Bothou A., Deuteraiou D., Anthoulaki X., Chalkidou A., et al. Overcoming heparin resistance in pregnant women with antithrombin deficiency: A case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2018; 12(1):1–5. <https://dx.doi.org/10.1186/s13256-018-1711-2>.
126. Lim W., Dentali F., Eikelboom J.W., Crowther M.A. Meta-analysis: Low-molecular-

- weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann Intern Med.* 2006; 144(9):673–84. <https://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-144-9-200605020-00011>.
127. Task A., Members F., Konstantinides S., Germany C., France N.D., Uk D.F., et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014; <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu283>.
 128. Ginsberg J.S., Hirsh J., Christopher Turner D., Levine M.N., Burrows R. Risks to the fetus of anticoagulant therapy during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 1990; 45(6):371. <https://dx.doi.org/10.1097/00006254-199006000-00005>.
 129. Hall J.G., Pauli R.M., Wilson K.M. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *Am J Med.* 1980; 68(1):122–40. [https://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(80\)90181-3](https://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(80)90181-3).
 130. Verhamme P., Herregods M.C., Van Dewerf F. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: Protecting mother or child? *Eur Heart J.* 2017; 38(19):1517–9. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw673>.
 131. Munoz X., Muñoz X., Obach V., Hurtado B., de Frutos P.G., Chamorro A., et al. Association of specific haplotypes of GAS6 gene with stroke. *Thromb Haemost.* 2007; 98(2):406–12. <https://dx.doi.org/10.1160/TH06>.
 132. O'sullivan E.F. Clinical Experience with Anticoagulant Therapy During Pregnancy. *Br Med J.* 1970; 1(5691):270–3. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.1.5691.270>.
 133. Van Driel D., Wesseling J., Sauer P.J.J., Van Der Veer E., Touwen B.C.L., Smrkovsky M. In utero exposure to coumarins and cognition at 8 to 14 years old. *Pediatrics.* 2001; 107(1):123–9. <https://dx.doi.org/10.1542/peds.107.1.123>.
 134. Born D., Martinez E.E., Almeida P.A.M., Santos D. V, Carvalho A.C.C., Moron A.F., et al. Pregnancy in patients with prosthetic valves : The effects of anticoagulation mother , fetus , and neonate heart on. 1988; .
 135. Vitale N., Feo M. De, Santo L.S. De, Pollice A., Tedesco N., Cotrufo M. Dose-Dependent Fetal Complications of Warfarin in Pregnant Women With Mechanical Heart Valves. 1999; 33(6).
 136. Nassar A.H., Hobeika E.M., Essamad M.A., Taher A., Khalil A.M., Usta I.M. Pregnancy outcome in women with prosthetic heart valves. 2004; <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2004.05.064>.
 137. Horlocker T.T., Vandermeulen E., Kopp S.L., Gogarten W., Leffert L.R., Benzon H.T. Regional Anesthesia in the Patient Receiving Antithrombotic or Thrombolytic Therapy:

- American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Fourth Edition). *Reg Anesth Pain Med.* 2018; 43(3):263–309. <https://dx.doi.org/10.1097/AAP.0000000000000763>.
138. Burnett A.E., Mahan C.E., Vazquez S.R., Oertel L.B., Garcia D.A., Ansell J. Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants (DOACs) in VTE treatment. *J Thromb Thrombolysis.* 2016; 41(1):206–32. <https://dx.doi.org/10.1007/s11239-015-1310-7>.
 139. Horlocker T.T., Wedel D.J., Benzon H., Brown D.L., Enneking F.K., Heit J.A., et al. Regional Anesthesia in the Anticoagulated Patient: Defining the Risks (The Second ASRA Consensus Conference on Neuraxial Anesthesia and Anticoagulation). 2003; 28(3):172–97. <https://dx.doi.org/10.1053/rapm.2003.50046>.
 140. Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ (ред. от 26.12.2024) “Об обращении лекарственных средств.”
 141. Curtis R., Schweitzer A., van Vlymen J. Reversal of warfarin anticoagulation for urgent surgical procedures. *Can J Anesth Can d’anesthésie* – 2015 – T 62 – № 6 – C 634-649.
 142. ACOG Practice Bulletins. Clinical Management Guidelines for Obstetrician – Gynecologists. *Obstet Gynecol.* 2020; 133(76):168–86. .
 143. American College of Obstetricians and Gynecologists et al. ACOG practice bulletin No. 196: thromboembolism in pregnancy. *Obstet Gynecol* – 2018 – T 132 – № 1 – C e1-e17.
 144. Positive C. Hering-Breuer Boddy. 1976; :1975–6. .
 145. Sareli P., England M.J., Berk M.R., Marcus R.H., Epstein M., Driscoll J., et al. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy in patients with mechanical heart valve prostheses. *Am J Cardiol.* 1989; 63(20):1462–5. [https://dx.doi.org/10.1016/0002-9149\(89\)90008-8](https://dx.doi.org/10.1016/0002-9149(89)90008-8).
 146. Cotrufo M., De Feo M., De Santo L.S., Romano G.P., Della Corte A., Renzulli A., et al. Risk of warfarin during pregnancy with mechanical valve prostheses. *Obstet Gynecol.* 2002; 99(1):35–40. [https://dx.doi.org/10.1016/S0029-7844\(01\)01658-1](https://dx.doi.org/10.1016/S0029-7844(01)01658-1).
 147. Barbier P., Jonville A., Autret E., Coureau C. Fetal Risks with Dextran During Delivery. 1992; 7(1):71–3. .
 148. Fernando G.J.P., Hickling J., Jayashi Flores C.M., Griffin P., Anderson C.D., Skinner S.R., et al. Safety, tolerability, acceptability and immunogenicity of an influenza vaccine delivered to human skin by a novel high-density microprojection array patch (Nanopatch™). *Vaccine.* 2018; 36(26):3779–88. <https://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.05.053>.
 149. Dempfle C.E.H. Minor transplacental passage of fondaparinux in vivo [8]. *N Engl J Med.*

- 2004; 350(18):1914–5. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJM200404293501825>.
150. Mazzolai L., Hohlfeld P., Spertini F., Hayoz D., Schapira M., Duchosal M.A. Fondaparinux is a safe alternative in case of heparin intolerance during pregnancy. *Blood*. 2006; 108(5):1569–70. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2006-03-009548>.
 151. Wijesiriwardana A., Lees D.A.R., Lush C. Fondaparinux as anticoagulant in a pregnant woman with heparin allergy. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2006; 17(2):147–9. <https://dx.doi.org/10.1097/01.mbc.0000214710.19116.40>.
 152. Knol H.M., Schultinge L., Erwich J.J.H.M., Meijer K. Fondaparinux as an alternative anticoagulant therapy during pregnancy. *J Thromb Haemost*. 2010; 8(8):1876–9. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.03926.x>.
 153. Letter to the Editors-in-Chief. 2007; :385–8. <https://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2006.03.008>.
 154. Junqueira D.R., Zorzela L.M., Perini E. Unfractionated heparin versus low molecular weight heparins for avoiding heparin-induced thrombocytopenia in postoperative patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 2017(4)<https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007557.pub3>.
 155. Gruel Y., De Maistre E., Pouplard C., Mullier F., Susen S., Roullet S., et al. Diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2020; 39(2):291–310. <https://dx.doi.org/10.1016/j.accpm.2020.03.012>.
 156. Colarossi G., Schnöring H., Trivellas A., Betsch M., Hatam N., Eschweiler J., et al. Prognostic factors for patients with heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review. *Int J Clin Pharm*. 2020; (0123456789)<https://dx.doi.org/10.1007/s11096-020-01166-2>.
 157. Hogan M., Berger J.S. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): Review of incidence, diagnosis, and management. *Vasc Med*. 2020; 25(2):160–73. <https://dx.doi.org/10.1177/1358863X19898253>.
 158. Therapy A., Guidelines E.C.P. Antithrombotic Therapy for VTE Disease Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis , 9th ed : American College of Chest Physicians. 2013; :419–96. <https://dx.doi.org/10.1378/chest.11-2301>.
 159. Trial A.R. Annals of Internal Medicine Article Effect of Low-Dose Aspirin on the Occurrence of Venous. 2017; :525–34. .
 160. Bucherini E., Silingardi M., Bianchi M., Moia M., Ageno W., Vandelli M.R., et al. new england journal. 2012; .
 161. Grandone E., Villani M., Tiscia G.L. Aspirin and heparin in pregnancy. *Expert Opin Pharmacother*. 2015; 16(12):1793–803.

- <https://dx.doi.org/10.1517/14656566.2015.1066335>.
162. Keeling D., Tait R.C., Watson H. Peri-operative management of anticoagulation and antiplatelet therapy. *Br J Haematol.* 2016; 175(4):602–13. <https://dx.doi.org/10.1111/bjh.14344>.
 163. Galiè N., Humbert M., Vachiery J.L., Gibbs S., Lang I., Torbicki A., et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2016; 37(1):67–119. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317>.
 164. Perkins G.D., Graesner J., Semeraro F., Olasveengen T., Soar J., Lott C., et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Executive summary. 2021; :1–60. <https://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2021.02.003>.
 165. Zuin M., Bikdeli B., Ballard-Hernandez J., Barco S., Battinelli E.M., Giannakoulas G., et al. International Clinical Practice Guideline Recommendations for Acute Pulmonary Embolism: Harmony, Dissonance, and Silence. *J Am Coll Cardiol.* 2024; 84(16):1561–77. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2024.07.044>.
 166. Bates S.M., Greer A., Middeldorp S., Veenstra D.L., Prabulos A.M., Vandvik P.O. 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://dx.doi.org/10.1378/chest.11-2300>.
 167. Gunter A., Nansalmaa B., Kranz J., Taute B., Wienke A., Schramm D., et al. CT pulmonary angiography findings that predict 30-day mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Eur J Radiol.* 2015; 84(2):332–7. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2014.11.023>.
 168. Chatterjee S., Chakraborty A., Weinberg I., Kadakia M., Wilensky R.L., Sardar P., et al. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: A meta-analysis. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2014; 311(23):2414–21. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2014.5990>.
 169. Marti C., John G., Konstantinides S., Combescur C., Sanchez O., Lankeit M., et al. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2015; 36(10):605–14. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu218>.
 170. Pearson A.C., Whitley J.T. Thrombo-Embolism in Pregnancy. *Br Med J.* 1957; 2(5050):941–2. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.2.5050.941-b>.
 171. Richter C., Sitzmann J., Lang P., Weitzel H., Huch A., Huch R. Excretion of low molecular weight heparin in human milk. *Br J Clin Pharmacol.* 2001; 52(6):708–10.

- <https://dx.doi.org/10.1046/j.0306-5251.2001.01517.x>.
172. Sukhija R., Aronow W.S., Lee J., Kakar P., McClung J.A., Levy J.A., et al. Association of right ventricular dysfunction with in-hospital mortality in patients with acute pulmonary embolism and reduction in mortality in patients with right ventricular dysfunction by pulmonary embolectomy. *Am J Cardiol.* 2005; 95(5):695–6. <https://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.10.055>.
 173. Blegvad S. et al. Emergency embolectomy in a patient with massive pulmonary embolism during second trimester pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* – 1989 – T 68 – № 3 – C 267-270.
 174. Ganguli S., Tham J.C., Komlos F., Rabkin D.J. Fracture and migration of a suprarenal inferior vena cava filter in a pregnant patient. *J Vasc Interv Radiol.* 2006; 17(10):1707–11. <https://dx.doi.org/10.1097/01.RVI.0000236717.27681.09>.
 175. Milford W., Chadha Y., Lust K. Use of a retrievable inferior vena cava filter in term pregnancy: Case report and review of literature. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol.* 2009; 49(3):331–3. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1479-828X.2009.01004.x>.
 176. Gupta S., Ettles D.F., Robinson G.J., Lindow S.W. Inferior vena cava filter use in pregnancy: Preliminary experience. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2008; 115(6):785–8. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2008.01704.x>.
 177. Cheung M.C., Asch M.R., Gandhi S., Kingdom J.C.P. Temporary inferior vena caval filter use in pregnancy [6]. *J Thromb Haemost.* 2005; 3(5):1096–7. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01299.x>.
 178. McConville R.M., Kennedy P.T., Collins A.J., Ellis P.K. Failed retrieval of an inferior vena cava filter during pregnancy because of filter tilt: Report of two cases. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2009; 32(1):174–7. <https://dx.doi.org/10.1007/s00270-008-9393-6>.
 179. Leffert L., Butwick A., Carvalho B., Arendt K., Bates S.M., Friedman A., et al. The Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology Consensus Statement on the Anesthetic Management of Pregnant and Postpartum Women Receiving Thromboprophylaxis or Higher Dose Anticoagulants. 2017; XXX(Xxx):1–17. <https://dx.doi.org/10.1213/ANE.0000000000002530>.
 180. Narouze S., Benzon H.T., Provenzano D., Buvanendran A., De Andres J., Deer T., et al. *Interventional Spine and Pain Procedures in Patients on Antiplatelet and Anticoagulant Medications (Second Edition): Guidelines from the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the European Society of Regional Anaesthesia and Pain Thera.* Vol. 43, Regional Anesthesia and Pain Medicine. 2018. 225–262 p. <https://dx.doi.org/10.1097/AAP.0000000000000700>.

181. Prandoni P., Kahn S.R. Post-thrombotic syndrome: Prevalence, prognostication and need for progress. *Br J Haematol.* 2009; 145(3):286–95. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.07601.x>.
182. Mazzolai L., Aboyans V., Ageno W., Agnelli G., Alatri A., Bauersachs R., et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: A joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur Heart J.* 2018; 39(47):4208–18. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx003>.
183. Kahn S.R., Shapiro S., Wells P.S., Rodger M.A., Kovacs M.J., Anderson D.R., et al. Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome: a randomised placebo-controlled trial. 2013; 6736(13):1–9. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61902-9](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61902-9).
184. Galambosi I.V.I.J., Id O., Gissler M., Id O., Id O., Galambosi J., et al. Incidence and risk factors of venous thromboembolism during postpartum- period: a population-based cohort-study. :0–2. <https://dx.doi.org/10.1111/ijlh.12426>.
185. Report S. Prevalence of the post-thrombotic syndrome in young women with previous venous thromboembolism. 2000; :272–4. .
186. McLintock C., Brighton T., Chunilal S., Dekker G., McDonnell N., McRae 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://dx.doi.org/10.1111/j.1479-828X.2011.01361.x>.
187. Baglin T., Gray E., Greaves M., Hunt B.J., Keeling D., Machin S., et al. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. 2011; (October):209–20. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.08022.x>.
188. Stone S., Langford K., Nelson-Piercy C., Khamashta M.A., Bewley S., Hunt B.J. Antiphospholipid antibodies do not a syndrome make. *Lupus.* 2002; 11(2):130–3. <https://dx.doi.org/10.1191/0961203302lu157xx>.
189. Kyrle P.A., Rosendaal F.R., Eichinger S. Risk assessment for recurrent venous thrombosis. *Lancet.* 2010; 376(9757):2032–9. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60962-2](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60962-2).
190. Pabinger I., Grafenhofer H., Kaider A., Kyrle P.A., Quehenberger P., Mannhalter C., et al. Risk of pregnancy-associated recurrent venous thromboembolism in women with a history of venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2005; 3(5):949–54. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01307.x>.
191. Stefano V. De, Martinelli I., Rossi E., Battaglioli T., Za T., Mannuccio Mannucci P., et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in pregnancy and puerperium without

- antithrombotic prophylaxis. *Br J Haematol.* 2006; 135(3):386–91. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2006.06317.x>.
192. Singh H., Mani S., Espadas D., Petersen N., Franklin V., Petersen L.A. Prescription errors and outcomes related to inconsistent information transmitted through computerized order entry: A prospective study. *Arch Intern Med.* 2009; 169(10):982–9. <https://dx.doi.org/10.1001/archinternmed.2009.102>.
 193. Kane E. V., Calderwood C., Dobbie R., Morris C., Roman E., Greer I.A. A population-based study of venous thrombosis in pregnancy in Scotland 1980-2005. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013; 169(2):223–9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.03.024>.
 194. Pabinger I., Grafenhofer H., Kyrle P.A., Quehenberger P., Mannhalter C., Lechner K., et al. Temporary increase in the risk for recurrence during pregnancy in women with a history of venous thromboembolism. *Blood.* 2002; 100(3):1060–2. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2002-01-0149>.
 195. Tests C. SA F ET Y O F WIT HHOL DING HE PARIN IN P REGNA NT WOMEN WITH A H ISTORY OF V ENOUS TH ROMBOEMBOL IS M SAFETY OF WITHHOLDING HEPARIN IN PREGNANT WOMEN WITH A HISTORY OF VENOUS THROMBOEMBOLISM. 2000; :1439–44. .
 196. Ducloy-Bouthors A.S., Baldini A., Abdul-Kadir R., Nizard J. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis. *Eur J Anaesthesiol.* 2018; 35(2):130–3. <https://dx.doi.org/10.1097/EJA.0000000000000704>.
 197. Bleau N., Patenaude V., Abenhaim H.A. Risk of venous thrombo-embolic events in pregnant patients with cancer. *J Matern Neonatal Med.* 2016; 29(3):380–4. <https://dx.doi.org/10.3109/14767058.2015.1009439>.
 198. Hase E.A., Barros V.I.P.V.L. de, Igai A.M.K., Francisco R.P.V., Zugaib M. Risk assessment of venous thromboembolism and thromboprophylaxis in pregnant women hospitalized with cancer: Preliminary results from a risk score. *Clinics (Sao Paulo).* 2018; 73:e368. <https://dx.doi.org/10.6061/clinics/2018/e368>.
 199. Tsakiridis I. et al. The management of nausea and vomiting of pregnancy: synthesis of national guidelines. *Obstet Gynecol Surv – 2019 – T 74 – № 3 – C 161-169.*
 200. Nelson S.M. Prophylaxis of VTE in women techniques. *Thromb Res.* 2009; 123:S8–15. [https://dx.doi.org/10.1016/S0049-3848\(09\)70127-6](https://dx.doi.org/10.1016/S0049-3848(09)70127-6).
 201. Arya R., Shehata H.A., Patel R.K., Sahu S., Rajasingam D., Harrington K.F., et al. Internal jugular vein thrombosis after assisted conception therapy. 2001; :153–5. .
 202. Phillips S.M., Gallagher M., Buchan H. Use graduated compression stockings

- postoperatively to prevent deep vein thrombosis. 2008; 336(April):943–4. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.39513.642789.AD>.
203. Brady D., Raingruber B., Peterson J., Varnau W., Denman J., Resuello R., et al. The Use of Knee-Length Versus Thigh-Length Compression Stockings and. 2007; 30(3):255–62. .
 204. Biichtemann A.S., Steins A., Klyszcz T., Jiinger M., Lecturer S. The effect of compression therapy on venous haemodynamics in pregnant women. 1999; 106(June):563–9. .
 205. Gould M.K., Garcia D.A., Wren S.M., Karanicolas P.J., Arcelus J.I., Heit J.A., et al. Prevention of VTE in Nonorthopedic 9th ed: American College of Chest Physicians. Chest. 2012; 141(2):e227S-e277S. <https://dx.doi.org/10.1378/chest.11-2297>.
 206. Arabi Y.M., Al-Hameed F., Burns K.E.A., Mehta S., Alsolamy S.J., Alshahrani M.S., et al. Adjunctive Intermittent Pneumatic Compression for Venous Thromboprophylaxis. N Engl J Med. 2019; 380(14):1305–15. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoal816150>.
 207. D’Alton M.E., Friedman A.M., Smiley R.M., Montgomery D.M., Paidas M.J., D’Oria R., et al. National Partnership for Maternal Safety: Consensus Bundle on Venous Thromboembolism. JOGNN - J Obstet Gynecol Neonatal Nurs. 2016; 45(5):706–17. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jogn.2016.07.001>.
 208. Stone S., Hunt B.J., Khamashta M.A., Bewley S.J., Nelson-Piercy C. Primary antiphospholipid syndrome in pregnancy: An analysis of outcome in a cohort of 33 women treated with a rigorous protocol. Editorial comment. Obstet Gynecol Surv. 2005; 60(8):501–3. <https://dx.doi.org/10.1097/01.ogx.0000172317.50128.ed>.
 209. Laskin C.A., Spitzer K.A., Clark C.A., Crowther M.R., Ginsberg J.S., Hawker G.A., et al. Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: Results from the randomized, controlled HepASA trial. J Rheumatol. 2009; 36(2):279–87. <https://dx.doi.org/10.3899/jrheum.080763>.
 210. Goecke T., Voigt F., Rath W. Thromboprophylaxis following cesarean section—a nation-wide survey from Germany. J Matern Neonatal Med. 2020; 33(14):2359–65. <https://dx.doi.org/10.1080/14767058.2018.1550064>.
 211. Soh M.C., Pasupathy D., Gray G., Nelson-Piercy C. Persistent antiphospholipid antibodies do not contribute to adverse pregnancy outcomes. Rheumatol (United Kingdom). 2013; 52(9):1642–7. <https://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ket173>.
 212. Knight M. Antenatal pulmonary embolism: Risk factors, management and outcomes. BJOG An Int J Obstet Gynaecol. 2008; 115(4):453–61. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2007.01622.x>.
 213. Jacobsen A.F., Skjeldestad F.E., Sandset P.M. Ante- and postnatal risk factors of venous thrombosis: A hospital-based case-control study. J Thromb Haemost. 2008; 6(6):905–12.

- <https://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2008.02961.x>.
214. Robinson H.E., O'Connell C.M., Joseph K.S., McLeod N.L. Maternal outcomes in pregnancies complicated by obesity. *Obstet Gynecol.* 2005; 106(6):1357–64. <https://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000188387.88032.41>.
 215. Sultan A.A., West J., Tata L.J., Fleming K.M., Nelson-Piercy C., Grainge M.J. Risk of first venous thromboembolism in and around pregnancy: A population-based cohort study. *Br J Haematol.* 2012; 156(3):366–73. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08956.x>.
 216. Sultan A.A., Tata L.J., West J., Fiaschi L., Fleming K.M., Nelson-Piercy C., et al. Risk factors for first venous thromboembolism around pregnancy: A population-based cohort study from the United Kingdom. *Blood.* 2013; 121(19):3953–61. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2012-11-469551>.
 217. Won H.S., Kim D.Y., Yang M.S., Lee S.J., Shin H.H., Park J.B. Pregnancy-induced hypertension, but not gestational diabetes mellitus, is a risk factor for venous thromboembolism in pregnancy. *Korean Circ J.* 2011; 41(1):23–7. <https://dx.doi.org/10.4070/kcj.2011.41.1.23>.
 218. Broekmans A.W., Bertina R.M., Loeliger E.A., Hofmann V., Klingemann H.G. Protein C and the development of skin necrosis during anticoagulant therapy. *Thromb Haemost.* 1983; 49(3):251. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0038-1657378>.
 219. Ros H.S., Lichtenstein P., Bellocco R., Petersson G., Cnattingius S. Pulmonary embolism and stroke in relation to pregnancy: How can high-risk women be identified? *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 186(2):198–203. <https://dx.doi.org/10.1067/mob.2002.119177>.
 220. Jacobsen A.F., Drolsum A., Klow N.E., Dahl G.F., Qvigstad E., Sandset P.M. Deep vein thrombosis after elective cesarean section. *Thromb Res.* 2004; 113(5):283–8. <https://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2004.03.008>.
 221. Kamel H., Navi B.B., Sriram N., Hovsepian D.A., Devereux R.B., Elkind M.S.V. Risk of a thrombotic event after the 6-week postpartum period. *N Engl J Med.* 2014; 370(14):1307–15. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoal311485>.
 222. Приказ Минздрава России от 20.10.2020 №1130н "Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю “акушерство и гинекология.”
 223. Ho V. T. et al. Thrombolysis for venous thromboembolism during pregnancy: A literature review. *Vasc Endovasc surgery* – 2018 – Т 52 – № 7 – С 527-534.
 224. Heavner M. S. et al. Thrombolysis for massive pulmonary embolism in pregnancy. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther* – 2017 – Т 37 – № 11 – С 1449-1457.
 225. Righini M., Roy P.M., Meyer G., Verschuren F., Aujesky D., Le Gal G. The Simplified

Pulmonary Embolism Severity Index (PESI): Validation of a clinical prognostic model for pulmonary embolism. J Thromb Haemost. 2011; 9(10):2115–7. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04469.x>.

226. James AH, Brancazio LR, Ortel TL. Thrombosis, thrombophilia, and thromboprophylaxis in pregnancy. Clinical Advances in Hematology & Oncology 2005;3(3):187-97.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. **Шмаков Роман Георгиевич** - доктор медицинских наук, профессор РАН, директор Московского областного НИИ акушерства и гинекологии им. академика В.И. Краснопольского, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ГБУЗ МО МОНИКИ им М.Ф. Владимирского. Конфликт интересов отсутствует.
2. **Пырегов Алексей Викторович** – д.м.н., профессор, заместитель главного врача по анестезиологии-реанимации ГБУЗ МО «Московский областной перинатальный центр», главный внештатный специалист по анестезиологии и реаниматологии в акушерстве Минздрава Московской области. Конфликт интересов отсутствует. Конфликт интересов отсутствует.
3. **Вавилова Татьяна Владимировна** – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой лабораторной медицины и генетики ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова" Минздрава России, главный внештатный специалист по клинической лабораторной диагностике Минздрава. России. Конфликт интересов отсутствует.
4. **Адамян Лейла Владимировна** – академик РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова" Минздрава России, главный внештатный специалист Минздрава России по гинекологии (г. Москва). Конфликт интересов отсутствует.
5. **Андреева Маргарита Дарчоевна** - к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС КубГМУ. Конфликт интересов отсутствует.
6. **Артымук Наталья Владимировна** - д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии имени профессора Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист Минздрава России по акушерству и гинекологии в Сибирском федеральном округе (г. Кемерово). Конфликт интересов отсутствует.

7. **Баев Олег Радомирович** - д.м.н., профессор, заведующий 1-м родильным отделением, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России (г. Москва). Конфликт интересов отсутствует.
8. **Балушкина Анна Андреевна** – к.м.н., врач-акушер-гинеколог 1-е акушерского физиологического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России. Конфликт интересов отсутствует.
9. **Башмакова Надежда Васильевна** – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, главный внештатный специалист Минздрава России по акушерству и гинекологии в УФО (г. Екатеринбург). Конфликт интересов отсутствует.
10. **Беженарь Виталий Федорович** - д.м.н., профессор, руководитель клиники акушерства и гинекологии, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и неонатологии, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, главный внештатный специалист по акушерству и гинекологии Минздрава России в СЗФО (г. Санкт-Петербург). Конфликт интересов отсутствует.
11. **Безруких Вадим Андреевич** – гематолог, младший научный сотрудник Перинатального центра ФГБУ "Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова"
12. **Белокриницкая Татьяна Евгеньевна** – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, заслуженный врач Российской Федерации, главный внештатный специалист *по акушерству и гинекологии* Минздрава России в ДФО (г. Чита). Конфликт интересов отсутствует.
13. **Бицадзе Виктория Омаровна** - д.м.н., главный научный сотрудник НОКЦ «Клиническая гемостазиология» ГБОУ ВПО Первый МГМУ им.И.М. Сеченова, профессор кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета Первого МГМУ имени И.М.Сеченова. Конфликт интересов отсутствует
14. **Бобров Сергей Александрович** – к.м.н., доцент кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства и гинекологии ФП И ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ,

акушер-гинеколог, гематолог ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта».

15. **Воробьев Александр Викторович** – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии и руководитель лаборатории патологии гемостаза медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Конфликт интересов отсутствует.

16. **Долгушина Наталья Витальевна** – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора – руководитель Департамента организации научной деятельности ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова" Минздрава России (г. Москва). Конфликт интересов отсутствует.

17. **Зазерская Ирина Евгеньевна** – д.м.н., заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова" Минздрава России.

18. **Зайнуллина Марина Сабировна** – д.м.н., профессор, главный врач СПб ГБУЗ "Родильного дома №6 им. проф. В.Ф. Снегирева", профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. Конфликт интересов отсутствует.

19. **Калачин Константин Александрович** – заведующий отделением-врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова», ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии Ц ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова». Конфликт интересов отсутствует.

20. **Кан Наталья Енкиновна** – профессор, д.м.н., заместитель генерального директора, директор института акушерства ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Конфликт интересов отсутствует.

21. **Каримова Галия Насибуллаевна** – к.м.н., руководитель поликлинического отделения МОНИИАГ. Конфликт интересов отсутствует.

22. **Кецкало Михаил Валерьевич** – к.м.н., заместитель директора – директор НМИЦ по анестезиологии и реаниматологии (для беременных) ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им.

академика В.И. Кулакова», Член правления Ассоциации анестезиологов-реаниматологов России, Президент ООО «РОСЭКМО». Конфликт интересов отсутствует.

23. **Кинжалова Светлана Владимировна** – д.м.н., руководитель отделения интенсивной терапии и реанимации ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, Член Ассоциации анестезиологов-реаниматологов (г. Екатеринбург). Конфликт интересов отсутствует.

24. **Климов Владимир Анатольевич** - к.м.н., главный внештатный специалист по акушерству Минздрава России, Руководитель службы организации медицинской помощи ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова».

25. **Корнюшина Екатерина Амировна** - к.м.н., старший научный сотрудник отдела перинатологии, акушер-гинеколог отделения патологии беременности ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта». Конфликт интересов отсутствует.

26. **Корзо Татьяна Марковна** - к.м.н., акушер-гинеколог, гематолог клиники "Мать и дитя". Конфликт интересов отсутствует

27. **Крутова Виктория Александровна** – д.м.н., профессор, главный врач клиники, проректор по лечебной работе ФГБОУ ВО Кубанский Государственный университет Минздрава России, главный внештатный специалист Минздрава России по акушерству и гинекологии в Южном федеральном округе (г. Краснодар). Конфликт интересов отсутствует.

28. **Куликов Александр Вениаминович** — д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии, трансфузиологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, вице-президент Ассоциации ААР, член правления ФАР, председатель комитета ФАР по вопросам анестезии и интенсивной терапии в акушерстве и гинекологии (г. Екатеринбург). Конфликт интересов отсутствует.

29. **Леонтьев Станислав Геннадьевич** - д.м.н., главный научный сотрудник отдела фундаментальных и прикладных исследований в хирургии НИИ клинической хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Конфликт интересов отсутствует.

30. **Макацария Александр Давидович** – д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии и руководитель лаборатории патологии гемостаза медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. . Конфликт интересов отсутствует.

31. **Малышкина Анна Ивановна** – д.м.н., профессор, директор ФГБУ "Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова" Минздрава России, главный внештатный специалист по акушерству и гинекологии Минздрава России в ЦФО (г. Иванова). Конфликт интересов отсутствует.
32. **Николаева Мария Геннадьевна** - Д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО, кафедры анестезиологии, реаниматологии и клинической фармакологии с курсом ДПО ФГБОУ АГМУ МЗ РФ; с.н.с. Алтайского филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» МЗ РФ. Конфликт интересов отсутствует
33. **Оленев Антон Сергеевич** – д.м.н., главный внештатный специалист по акушерству и гинекологии Департамента Здравоохранения города Москвы, заведующий филиалом - «Перинатальный центр» ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24 ДЗМ». Конфликт интересов отсутствует.
34. **Папаян Людмила Петровна** - д.м.н., профессор, руководитель лаборатории свертывания крови ФГБУ «Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии» ФМБА России. Конфликт интересов отсутствует.
35. **Пасман Наталья Михайловна**- д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии Института медицины и психологии В.Зельмана Новосибирского государственного университета. Конфликт интересов отсутствует.
36. **Пепеляева Наталья Александровна** - к.м.н., заведующая родового отделения ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России (г. Екатеринбург). Конфликт интересов отсутствует.
37. **Письменский Сергей Викторович** - заведующий учебной частью, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии, врач отделения анестезиологии-реанимации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России (г. Москва). Конфликт интересов отсутствует.
38. **Полушкина Евгения Сергеевна** – к.м.н., старший научный сотрудник института акушерства, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России (г. Москва). Конфликт интересов отсутствует.
39. **Приходько Андрей Михайлович** - д.м.н., заместитель директора по научной работе института акушерства, заведующий отделом инновационного развития, доцент кафедры акушерства и гинекологии, доцент РАН врач акушер-гинеколог 1го родильного отделения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства,

гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Конфликт интересов отсутствует.

40. **Проценко Денис Николаевич** — д.м.н., доцент, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, главный врач ГБУЗ «ГКБ № 40» Департамента здравоохранения г. Москвы, главный внештатный анестезиолог-реаниматолог Департамента здравоохранения г. Москва, (г. Москва). Конфликт интересов отсутствует.

41. **Путилова Наталья Викторовна** – д.м.н., доцент, руководитель научного отделения антенатальной охраны плода ФГБУ «НИИ ОММ» МЗ РФ. Конфликт интересов отсутствует.

42. **Радзинский Виктор Евсеевич** - член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов (г. Москва). Конфликт интересов отсутствует.

43. **Распопин Юрий Святославович** — заведующий отделением анестезиологии-реанимации КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства», ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии ИПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ, врач анестезиолог-реаниматолог высшей квалификационной категории, г. Красноярск. Конфликт интересов отсутствует

44. **Рогачевский Олег Владимирович** - д.м.н., трансфузиолог, акушер- гинеколог, заведующий отделением экстракорпоральных методов лечения и детоксикации. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России (г. Москва). Конфликт интересов отсутствует.

45. **Ройтман Евгений Витальевич** - д.б.н., профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, ведущий научный сотрудник ФГБНУ Научный Центр неврологии РАН, Президент Национальной Ассоциации по тромбозу и гемостазу, г. Москва.

46. **Семенов Юрий Алексеевич** - д.м.н., директор ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» МЗ РФ. Конфликт интересов отсутствует.

47. **Силаев Борислав Владимирович** - к.м.н., заведующий отделением анестезиологии-реанимации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский

центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Конфликт интересов отсутствует.

48. **Тетруашвили Нана Картлосовна**- доктор медицинских наук, руководитель 2 АОПБ ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова" Минздрава России (г. Москва). Конфликт интересов отсутствует.

49. **Тютюнник Виктор Леонидович**- профессор, д.м.н., в.н.с. центра научных и клинических исследований, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

50. **Фаткуллин Ильдар Фаридович** - д.м.н. профессор, заслуженный деятель науки РТ, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии им. В.С.Груздева (г.Казань). Конфликт интересов отсутствует.

51. **Филиппов Олег Семенович** – д.м.н., профессор, заслуженный врач Российской Федерации, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФППОВ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико- стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения РФ (г. Москва). Конфликт интересов отсутствует.

52. **Хизроева Джамиля Хизриевна** – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии и руководитель лаборатории патологии гемостаза медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Конфликт интересов отсутствует.

53. **Ходжаева Зульфия Сагдуллаевна** – д.м.н., профессор, заместитель директора по науке института акушерства ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова" Минздрава России (г. Москва). Конфликт интересов отсутствует.

54. **Хруслов Максим Владимирович** – к.м.н., главный внештатный сотрудник Комитета Здравоохранения, заместитель главного врача по медицинской части- начальник РСЦ. Конфликт интересов отсутствует.

55. **Широков Дмитрий Михайлович** — к.м.н., заведующий отделением анестезиологии и реанимации. ФГБНУ «Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта»; доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии. ФГБОУ ВО «Первого Санкт-Петербургского

государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; преподаватель кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург. Конфликт интересов отсутствует.

56. **Маршалов Дмитрий Васильевич** - д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник НМИЦ по анестезиологии и реаниматологии (для беременных), Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации; доцент кафедры скорой неотложной анестезиолого-реанимационной помощи и симуляционных технологий в медицине ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения РФ; член комитета ФАР по анестезиологии и интенсивной терапии в акушерстве, член комитета ФАР по клинической трансфузиологии и гемостазиологии (г. Москва). Конфликт интересов отсутствует.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. врачи-акушеры-гинекологи
2. врачи-анестезиологи-реаниматологи
3. врачи-гематологи
4. ординаторы акушеры-гинекологи

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в

	том числе когортные исследования
4	Не сравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении

новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Связанные документы:

- Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 03.04.2017) "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации".
- Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 03.07.2016) «Об обращении лекарственных средств».
- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.11.2012 г. №572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».
- Приказ Минздрава России от 20.10.2020 N 1130н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология" (Зарегистрировано в Минюсте России 12.11.2020 N 60869)
- Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений. Флебология т. 9, выпуск 2, № 4, 2015.
- Клинические рекомендации «Антифосфолипидный синдром и беременность» http://prof.ncagp.ru/index.php?_t8=85
- ACOG Practice Bulletin No. 196: Thromboembolism in Pregnancy. Obstet Gynecol. 2018 Jul;132(1):e1-e17.
- American College of Chest Physicians (2012) 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 141 (2 Suppl):e691S–e736S
- American College of Chest Physicians (2012) Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice. Guidelines. Chest 141(2 Suppl):e419S–e3494S
- American College of Chest Physicians (2012) Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia; Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest

- 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society Stavros V. Konstantinides, Guy Meyer, Cecilia Becattini, European Heart Journal (2020) 41, 543_603.
- Thromboembolic Disease in Pregnancy and the Puerperium: Acute Management. Green-top Guideline No. 37b. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG); April 2015.
- Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. Green-top guideline No. 37a. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG); April 2015.
- VTE in Pregnancy Guideline. SOGC Venous thromboembolism and antithrombotic therapy in pregnancy. J Obstet Gynaecol Canada 36(6):527–53 . (2014)
- Recommendations for the diagnosis and treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy and the postpartum period. ANZJOG 52:14–22 (2012)
- Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing, NICE guideline Published: 26 March 2020 www.nice.org.uk/guidance/ng158
- 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Task A. et al. 2014
- ACOG Practice Bulletin No. 197: Inherited Thrombophilias in Pregnancy. Obstetrics & Gynecology: July 2018 - Volume 132 - Issue 1 - p e18-e34

Приложение А3.1. Возможность тестирования на наследственные тромбофилии при различных клинических ситуациях.

Тромбофилия	Метод диагностики и референтное значение.	Возможность исследования во время беременности	Возможность исследования на фоне острого тромбоза	Возможность исследования на фоне проведения антикоагулянтной терапии
Мутация F V Лейден	ДНК анализ, Активированный протеин С - резистентность по возможности. Реф. – отсутствие мутации	Да Да	Да Да	Нет Да
Мутация протромбина G20210A	ДНК анализ Реф. – отсутствие мутации	Да	Да	Да
Дефицит протеина С	Активность <65% **	Да	Нет	Нет
Дефицит протеина S	Количество <55%*	Нет	Нет	Нет
Дефицит АТ	Активность	Да	Нет	Нет

	<60%**			
--	--------	--	--	--

* Если все же скрининг во время беременности необходим, пороговые значения уровней свободного антигена протеина S во втором и третьем триместрах было выявлено менее 30% и менее 24% соответственно

** - нижняя граница референтного интервала может отличаться для различных лабораторных методов.

Приложение А3.2. Режим антикоагулянтной терапии #гепарином натрия [12, 226] и оральными антитромботическими средствами**

Определение режима антикоагулянтной терапии	
Профилактические дозы #гепарина натрия**	#гепарин натрия** 5000-7000 ЕД подкожно каждые 12 часов в первом триместре #гепарин натрия** 7500-10000 ЕД подкожно каждые 12 часов во втором триместре #гепарин натрия** 10000 ЕД подкожно каждые 12 часов в третьем триместре, если АЧТВ повышен дозирование #гепарина натрия** в возрасте до 18 лет - следует подбирать индивидуально, с учетом показателей свертываемости крови (целевой уровень АЧТВ 60-85 сек)
Рекомендованные терапевтические дозы #гепарина натрия**	#гепарин натрия** 10000 ЕД подкожно каждые 12 часов или в более в дозах, рекомендованных для целевых значений АЧТВ в терапевтическом диапазоне (1,5-2,5х контроль) через 6 часов после инъекции
Послеродовые антитромботические средства	Оральные антитромботические средства могут быть использованы строго в зависимости от терапии, лактации и предпочтений пациента в соответствии с Инструкциями по медицинскому применению к каждому их них

Приложение А3.3. Противопоказания к применению НМГ / меры предосторожности при их использовании.

Известное наличие нарушения свертываемости крови (напр., гемофилия, болезнь фон Виллебранда или приобретенная коагулопатия)
Активное антенатальное или послеродовое кровотечение
Женщины, у которых предполагается повышенный риск выраженного кровотечения (напр., предлежание плаценты)
Тромбоцитопения (количество тромбоцитов $<75 \times 10^9/\text{л}$)

Острый инсульт в течение предшествующих 4 недель (геморрагический или ишемический)
Тяжелая болезнь почек (скорость клубочковой фильтрации [СКФ] <30 мл/мин/1,73 м ²).
Тяжелая болезнь печени (протромбиновое время выше верхней границы диапазона нормальных значений или известное наличие варикозного расширения коллатеральных вен)
Неконтролируемая артериальная гипертензия (артериальное давление >200 мм рт. ст. систолическое или >120 мм рт. ст. диастолическое)
Клинические и лабораторные пороговые значения взяты из руководств Министерства здравоохранения и основаны на научных доказательствах, полученных в популяции лиц без беременности. ⁵

Приложение А3.4. Использование антитромботических средств во время тромболитической терапии у больных с ТЭЛА [71, 223, 224].

Если внутривенная инфузия #гепарина натрия** начата до проведения тромболитической терапии	<p>- При применении #стрептокиназы** (противопоказание – срок гестации до 18 недель) или #алтеплазу** (только при заболеваниях, угрожающих жизни) остановить инфузию #гепарина натрия** и начать тромболитическую терапию, не дожидаясь значений АЧТВ. Дозы #стрептокиназы**: при ТЭЛА внутривенно капельно, 250 тыс. МЕ в течение 30 мин, затем 100 тыс. МЕ/ч в течение 24-72 ч. Суммарная доза #алтеплазы**, составляющая 100 мг, должна быть введена в течение 2 ч. Наибольший опыт получен при использовании следующего режима дозирования: 10 мг в/в струйно в течение 1–2 мин; 90 мг в/в капельно в течение 2 ч. У пациентов с массой тела менее 65 кг суммарная доза не должна превышать 1,5 мг/кг. Вспомогательная терапия: после применения #алтеплазы** в том случае, когда значения АЧТВ менее чем в 2 раза превышают ВГН, должно быть начато (или продолжено) инфузионное применение #гепарина натрия**. Доза #гепарина натрия** должна быть скорректирована для поддержания АЧТВ между 50–70 с (значения должны превышать исходные в 1,5–2,5 раза).</p> <p>- При применении ферментных препаратов можно либо продолжить инфузию #гепарина натрия**, либо остановить ее.</p>
Если до проведения тромболитической терапии вводились фондапаринукс натрия или НМГ	- #гепарин натрия** во время тромболитической терапии не вводить.
#Гепарин натрия** во время	- Если инфузия #гепарина натрия** продолжается,

тромболитической терапии	корректировать дозу по АЧТВ.
#Гепарин натрия** после тромболизиса	<p>Когда инфузия #гепарина натрия** была прервана или не начиналась:</p> <ul style="list-style-type: none"> - если АЧТВ после тромболизиса увеличено $<2,5$ раз от верхней границы нормы, возобновить инфузию без болюса с той же скоростью, что до тромболизиса; - если АЧТВ увеличено $\geq 2,5$ раз от верхней границы нормы, определять его повторно каждые 4 часа, пока не уменьшится до $<2,5$. <p>Если тромболитическая терапия проводится между инъекциями НМГ, которые выполнялись 2 раза в сутки:</p> <ul style="list-style-type: none"> - начать инфузию #гепарина натрия** без болюса через 12 часов от последней инъекции НМГ. <p>Если тромболитическая терапия проводится между инъекциями НМГ или фондапаринукса натрия, которые выполнялись 1 раз в сутки:</p> <ul style="list-style-type: none"> - начать инфузию #гепарина натрия** без болюса через 24 часа от последней инъекции НМГ или фондапаринукса натрия.
Переход с внутривенной инфузии #гепарина натрия** на НМГ или фондапаринукс натрия	Переход на НМГ или фондапаринукс натрия возможен через несколько часов после окончания тромболизиса, если нет кровотечений

Приложение А3.5. Время проведения нейроаксиальной анестезии при использовании антикоагулянтной терапии [12, 226].

Режим дозирования	Во время родов, оперативном родоразрешении	Во время родов, при срочном/неотложном родоразрешении	В послеродовом периоде
#гепарин натрия** профилактика (7500 единиц подкожно два раза в день или 10000 единиц подкожно два раза в день)	Отменить #гепарин натрия** за 12 часов до родов и оценить состояние системы гемостаза (АЧТВ должно быть в пределах референсных значений) перед проведением нейроаксиальной анестезии	Отменить #гепарин натрия** за 12 часов до родов и оценить состояние системы гемостаза (АЧТВ должно быть в пределах референсных значений) перед проведением нейроаксиальной анестезии. Однако в неотложных случаях с высоким риском проведения общей анестезии, может быть целесообразно проведение нейроаксиальной анестезии.	Необходимо выждать не менее 1 часа после проведения нейроаксиальной блокады и удаления катетера, прежде чем возобновить #гепарин натрия**
#гепарин натрия** (скорректированной)	Отменить #гепарин натрия** за 24 часов до	Если за последние 24 часа после введения	Необходимо выждать не менее

дозой >10.000 единиц на дозу или > 20.000 единиц в день)	родов и оценить состояние системы гемостаза (АЧТВ должно быть в пределах референсных значений) перед проведением нейроаксиальной анестезии	последней дозы #гепарина натрия**, АЧТВ в пределах допустимых значений или не определяется значение анти-Ха-активности, вероятно имеется низкий риск развития осложнений нейроаксиальной блокады	1 часа после проведения нейроаксиальной блокады или удаления катетера, прежде чем возобновить #гепарин натрия**
Профилактика низкими дозами НМГ	Отменить НМГ за 12 часов до проведения нейроаксиальной блокадой	Недостаточно данных, чтобы рекомендовать проведение нейроаксиальной блокады менее чем за 12 часов после введения НМГ. В ситуациях высокого риска, при которых требуется оперативное вмешательство, риски проведения общей анестезии могут перевешивать риски возникновения эпидуральной гематомы позвоночника.	Необходимо выждать не менее 12 часов после проведения нейроаксиальной блокады и не менее 4 часов после удаления катетера, для возобновления профилактики НМГ
НМГ промежуточная доза или скорректированная доза (терапевтическая)	Необходимо выждать 24 часа после введения последней дозы перед проведением нейроаксиальной блокады	Если прошло менее 24 часов, не рекомендуется проведение нейроаксиальной блокады	Рассмотреть возможность ожидания в течение 24 часов после проведения нейроаксиальной блокады и 4 часов после удаления катетера, для возобновления антикоагулянтной терапии.

Сокращения: НМГ - низкомолекулярные гепарины (АТХ группа гепарина), П/К - подкожно, НФГ**- нефракционированный гепарин (гепарин натрия**).

Приложение А3.6. Лечение правожелудочковой СН у пациентов с ТЭЛА высокого риска [37]

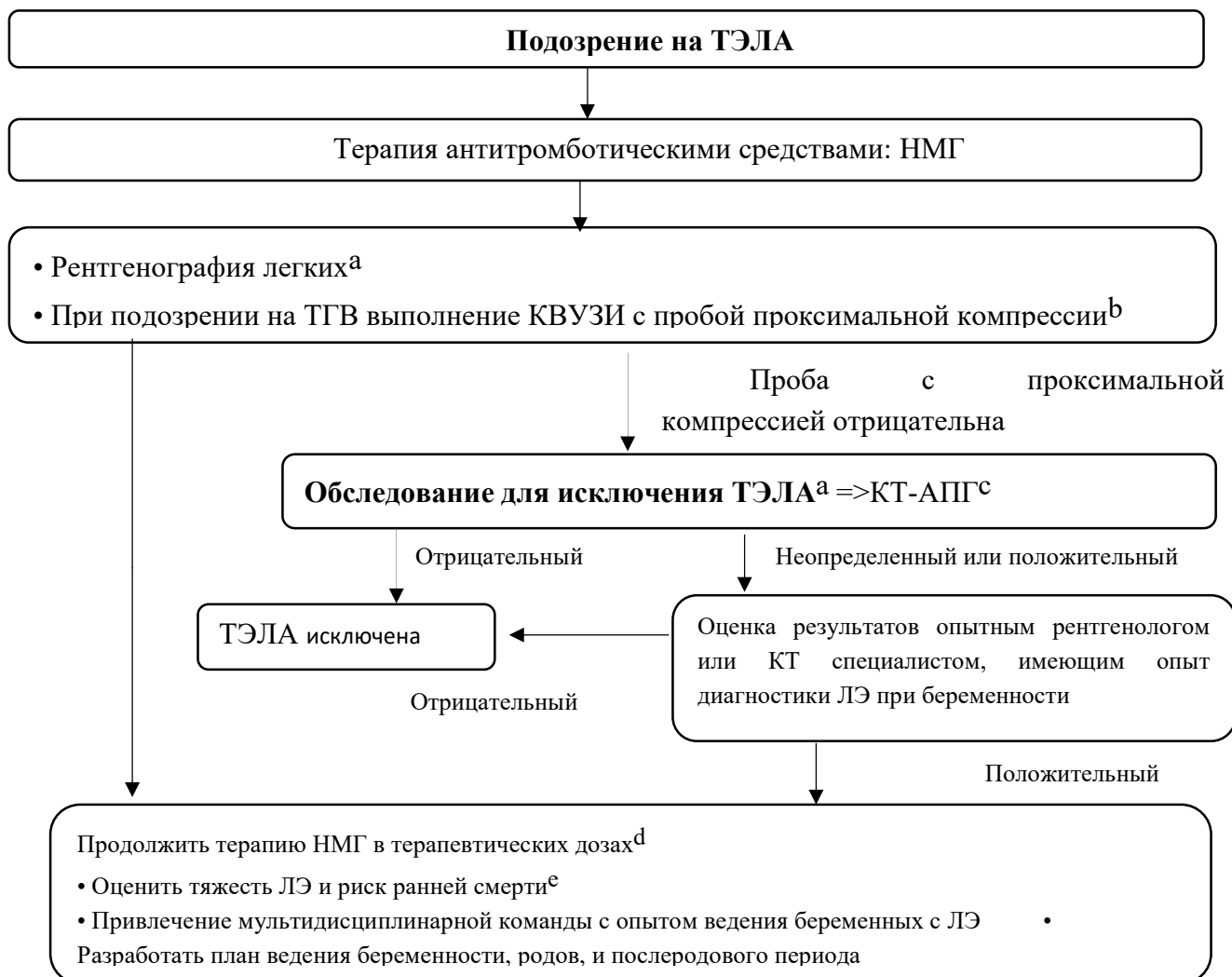
Стратегия	Свойство и применение	Предостережение
Оптимизация волемического статуса		
Водная нагрузка с осторожностью, Натрия хлорид** (раствор для инфузий), или Натрия хлорида раствор сложный [Калия хлорид+Кальция хлорид+Натрия хлорид]**, ≤500 мл в течение 15-30 мин	У пациентов с нормальным — низким уровнем ЦВД менее 60-120 мм водн. ст. (вследствие, например, сопутствующей гиповолемии)	Водная нагрузка может способствовать дилатации ПЖ, ухудшить межжелудочковое взаимодействие и снизить СВ [239]
Адренергические и дофаминергические средства		
Норэпинефрин**, 0,2-1,0 мкг/кг/мин ^а	Усиление инотропной функции ПЖ и быстрое восстановление АД при его остром его снижении, улучшение межжелудочкового взаимодействия и восстановление перфузионного градиента коронарных артерий	Избыточная вазоконстрикция может ухудшить перфузию в тканях
Добутамин**, 2-20 мкг/кг/мин	Усиление инотропной функции ПЖ, снижение давление заполнения	Может усугублять гипотензию при монотерапии без сопутствующего применения адренергических и дофаминергических средств; может индуцировать или ухудшить нарушения ритма
Механическая поддержка кровообращения		
Веноартериальная ЭКМО/экстракорпоральная мембранная оксигенация	Краткосрочная поддержка в сочетании с оксигенатором	Осложнения при длительном использовании (>5-10 дней) включают кровотечения, гемолиз. Нет клинических преимуществ при отсутствии хирургической эмбол/тромбэктомии. Требуется наличия опыта в применении

Сокращения: АД — артериальное давление, СВ — сердечный выброс, СН — сердечная недостаточность, ПЖ — правый желудочек, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной

артерии, ЦВД — центральное венозное давление, ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация.

Приложение Б. Алгоритм действия для врача

Приложение Б1. Диагностическое обследование и лечение подозреваемой ТЭЛА во время беременности, во время родов, оперативном родоразрешении и в первые 6 недель после родов.



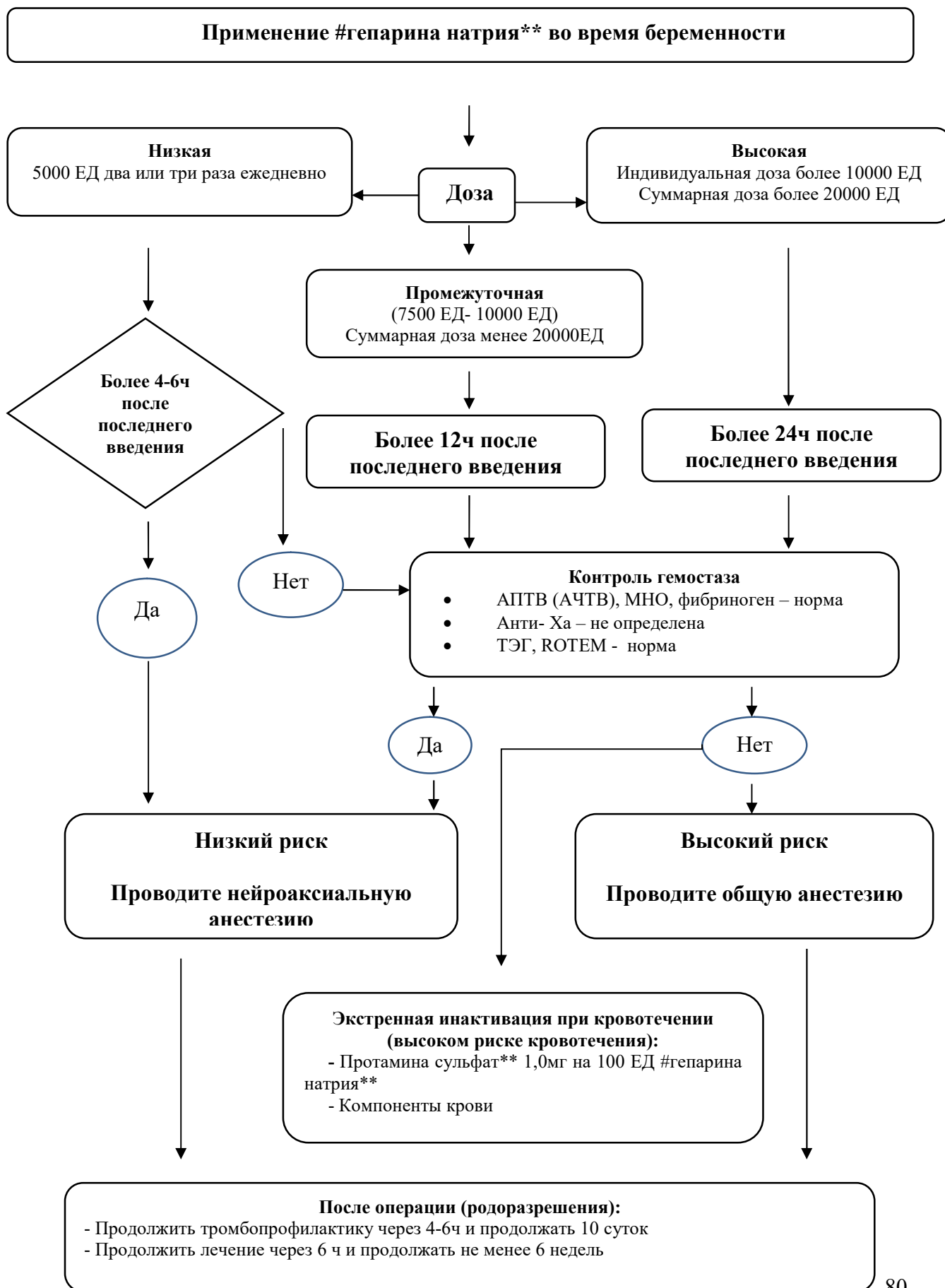
Примечание: ^а — в случае выявления патологии на рентгеновском снимке легких, необходима дифференциальная диагностика с другими заболеваниями легких, ^б — тромбоз глубоких вен таза не может быть исключен КВУЗИ. Если отек распространяется на всю ногу, или есть боль в ягодицах или другие симптомы, наводящие на мысль о тромбозе сосудов таза, для исключения ТГВ необходимо рассмотреть возможность выполнения магнитно-резонансной венографии, ^с — КТ-АПГ должна выполняться с использованием методик, снижающих облучение плода, ^д — рекомендовано выполнение расширенного клинического анализа крови (с оценкой гемоглобина и количества тромбоцитов), а также расчёт клиренса креатинина перед введением. Также необходимо оценить риск кровотечений и убедиться в отсутствии противопоказаний, ^е — таблица классификации степени тяжести ТЭЛА и риска ранней (внутрибольничной или 30-дневной) смерти.

Сокращения: КТ-АПГ — компьютерная томография-ангиопульмонография, КВУЗИ — компрессионное ультразвуковое исследование вен, ТЭЛА — тромбоз легочной артерии, НМГ — низкомолекулярные гепарины (АТХ группа: Группа гепарина), ТГВ — тромбоз глубоких вен.

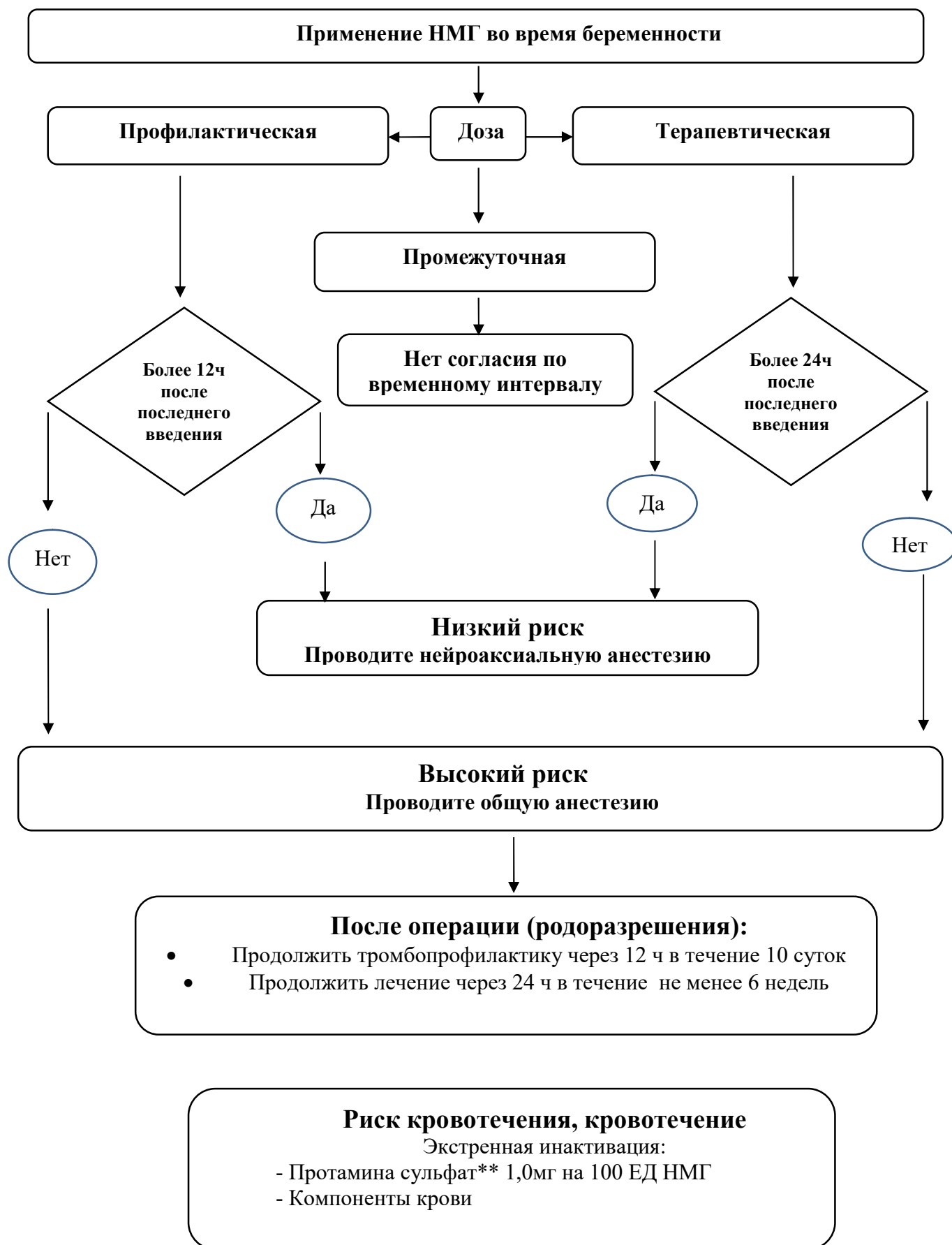
Приложение Б2. Рекомендуемая схема контроля за лечением #гепарином натрия
[12, 226].**

Доза #гепарина натрия**	Способ введения	АЧТВ пациента/ АЧТВ контроль
менее 20 тыс. ЕД/сутки	подкожно (2-3 введения)	мониторинг не требуется
20 – 30 тыс. ЕД/сутки	подкожно (2-3 введения)	1,2-1,5, определение перед очередным введением и через 4-6 ч
более 30 тыс.ЕД/сутки	внутривенно (прерывистое введение, 5-7,5 тыс. ЕД через 4 ч, 7,5-10 тыс. ЕД через 6 ч)	1,5-4,0, определение перед очередным введением
5-10 тыс. ЕД	Внутривенно (прерывистое через 3-4 ч)	2,0-2,5, поддерживать на уровне
0,5-1,0 тыс. ЕД/час	внутривенно (инфузия)	2,0-2,5, поддерживать на уровне

Приложение Б 4. Алгоритм назначения #гепарина натрия во время беременности и выбора метода анестезии при операции кесарева сечения [179].**



Приложение Б 5. Алгоритм назначения НМГ во время беременности и выбора метода анестезии при операции кесарева сечения [179].



Приложение В. Информация для пациента

Пациентки, имеющие в анамнезе повышенную кровоточивость и/или наследственную патологию в системе гемостаза, принимающие антитромботические препараты должны информировать своего лечащего врача перед любой планируемой инвазивной процедурой (операцией) и различными вариантами местной анестезии в акушерстве и гинекологии. При умеренных и высоких факторах риска венозных тромбозмболических осложнений во время беременности и в послеродовом периоде пациентки должны знать о необходимости проведения фармакологической и нефармакологической тромбопрофилактики даже после выписки из стационара. Пациентки должны быть информированы о разрешенных антитромботических средствах во время беременности и грудного вскармливания, необходимо информированное согласие пациентки на прием препаратов, влияющих на свертывающий потенциал крови.

Образец:

Я, ФИО _____, подтверждаю, что:

имела/не имела в прошлом повышенную кровоточивость,

имела/не имела наследственную патологию в системе гемостаза,

принимала/не принимала препараты, снижающие свертывание крови

(антитромботические средства): указать, какие

_____ и

когда _____

Мне разъяснено, что я имею _____ (умеренную, высокую) степень риска венозных тромбозмболических осложнений во время беременности и в послеродовом периоде, поэтому мне необходимо проведение фармакологической и нефармакологической тромбопрофилактики даже после выписки из стационара.

Я проинформирована о препаратах, влияющих на свертывание крови, разрешенных к применению во время беременности и грудного вскармливания (антитромботических средств), об их побочных эффектах и осложнениях, в случаях появления которых я должна немедленно проинформировать лечащего врача.

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1.

Название: Пересмотренная шкала клинической оценки вероятности ТЭЛА (The Geneva prognostic score)[163].

Источник: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28688113/> ;

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16461960/>

Тип: шкала оценки

Назначение: оценка вероятности ТЭЛА

Содержание:

Параметры	Баллы	
	Оригинальная версия	Упрощенная версия
Анамнез ТЭЛА или ТГВ	3	1
Частота сердечных сокращений		
75-94 уд./мин	3	1
≥95 уд./мин	5	2
Хирургия или перелом за последний мес.	2	1
Кровохарканье	2	1
Активный рак	2	1
Односторонняя боль в конечности	3	1
Боль в нижней конечности при пальпации и односторонний отёк	4	1
Возраст >65 лет	1	1
Ключ:		
Клиническая вероятность		
<i>Трёхуровневая шкала</i>		
Низкий риск	0-3	0-1
Промежуточный риск	4-10	2-4
Высокий риск	≥11	≥5
<i>Двухуровневая шкала</i>		
ТЭЛА маловероятна	0-5	0-2
ТЭЛА вероятна	≥6	≥3

Приложение Г2

Название. Вероятность смерти при ТЭЛА в ближайшие 30 суток: индекс PESI PE Severity Index (PESI), and its simplified version (sPESI)[225, 226].

Источник: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21848693/> ;

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30203659/>

Тип: шкала оценки

Назначение: оценка вероятности смерти в ближайшие 30 суток

Содержание:

	Число баллов	
	Первоначальная версия	Упрощённая версия
Возраст	Значение возраста в годах	Не оценивается

Злокачественное новообразование	30	1
Хроническая сердечная недостаточность	10	1
Хроническое заболевание легких	10	
ЧСС ≥ 110 ударов в 1 мин.	20	1
Систолическое АД < 100 мм рт. ст.	30	1
ЧДД ≥ 30 в 1 мин.	20	Не оценивается
Температура тела $< 36^{\circ}$ C	20	Не оценивается
Измененное сознание	60	Не оценивается
Насыщение артериальной крови кислородом $< 90\%$	20	1
<p align="center">Ключ: Сумма баллов и смертность в ближайшие 30 суток Класс I (≤ 65 баллов) – очень низкая ожидаемая смертность (0-1,6%) Класс II (66-85 баллов) – низкая ожидаемая смертность (1,7-3,5%) Класс III (86-105 баллов) – умеренная ожидаемая смертность (3,2-7,1%) Класс IV (106-125 баллов) – высокая ожидаемая смертность (4,0-11,4%) Класс V (> 125 баллов) – очень высокая ожидаемая смертность (10,0-24,5%) 0 баллов – ожидаемая смертность 1,0% (95% ДИ 0-2,1%) ≥ 1 балла(ов) – ожидаемая смертность 10,9% (95% ДИ 8,5-13,2%)</p>		

Примечание: ДИ – доверительный интервал

Приложение ГЗ.

Название: Антенатальная и постнатальная оценка факторов риска и тактика ведения беременности

Источник: Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. Green-top guideline No. 37a. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG); April 2015

Тип: шкала оценки

Назначение: оценка факторов риска развития ВТЭО

Содержание:

Предсуществующие факторы риска	Отметка	Баллы
Предшествующее ВТЭО (за исключением однократного эпизода, связанного с большим хирургическим вмешательством)		4
Предшествующее ВТЭО, спровоцированное большим хирургическим вмешательством		3
Подтвержденное наличие тромбофилии высокого риска		3
Сопутствующие заболевания, например, онкологическое заболевание; пароксизмальная ночная гемоглобинурия, протезированные клапаны, сердечная недостаточность; активная системная красная волчанка, воспалительная полиартропатия или воспалительное заболевание кишечника; нефротический синдром; сахарный диабет I типа с нефропатией; серповидноклеточная анемия; наркомания с внутривенным введением наркотиков в настоящее время		3
Семейный анамнез неспровоцированной или связанное с воздействием эстрогена ВТЭО у родственника первой степени родства		1
Известная тромбофилия низкого риска (без ВТЭО)		1 ^a
Возраст (> 35 лет)		1
Ожирение		1 или 2 ^b

≥ 3 родов		1
Курение		1
Варикозное расширение вен нижних конечностей тяжелой степени		1
Акушерские факторы риска		
Преэклампсия во время текущей беременности		1
ВРТ/ЭКО (только антенатально)		1
Многоплодная беременность		1
Кесарево сечение в родах		2
Плановое, неотложное кесарево сечение		1
Вагинальное оперативное родоразрешение, в т.ч. с применением ротационных акушерских щипцов		1
Продолжительные роды (>24 часов)		1
Послеродовое кровотечение (>1 литра или переливание крови)		1
Преждевременные роды <37 ⁺⁰ недели при данной беременности		1
Мертворождение в настоящую беременность		1
Преходящие факторы риска		
Любая хирургическая процедура во время беременности или послеродового периода, (за исключением наложения швов на промежность сразу после родов), например, аппендэктомия, послеродовая стерилизация		3
Неукротимая рвота		3
СГЯ (только первый триместр)		4
Системная инфекция в настоящее время		1
Ограничение подвижности, обезвоживание		1
ВСЕГО		
Сокращения: ВРТ вспомогательная репродуктивная технология; ЭКО экстракорпоральное оплодотворение; СГЯ синдром гиперстимуляции яичников; ВТЭО венозные тромбоэмболические осложнения.		
^a Если известная тромбофилия низкого риска имеется у женщины с семейным анамнезом ВТЭО у родственника первой степени родства, то послеродовая тромбопрофилактика должна продолжаться на протяжении 6 недель.		
^b ИМТ ≥30 = 1; ИМТ ≥40 = 2 (ИМТ рассчитанный по начальному весу пациентки)		
<p>Ключ:</p> <ul style="list-style-type: none"> Если общая сумма баллов антенатально составляет ≥4, рассмотреть возможность тромбопрофилактики с первого триместра. Если общая сумма баллов антенатально составляет 3, рассмотреть возможность тромбопрофилактики с 28 недели. Если общая сумма баллов постнатально составляет ≥2, рассмотреть возможность тромбопрофилактики продолжительностью, по меньшей мере, 10 дней. При антенатальном поступлении в стационар рассмотреть возможность тромбопрофилактики. В случае продления пребывания в стационаре (более 3 дней) или повторного поступления в стационар в послеродовом периоде, рассмотреть возможность тромбопрофилактики. В послеродовом периоде умеренный риск (2 балла) – компрессионный трикотаж или эластическая компрессия, или перемежающаяся пневмокомпрессия, НМГ в течении 10 дней, высокий и очень высокий риск (3 балла и более) - компрессионный трикотаж или эластическая компрессия, или перемежающаяся пневмокомпрессия, НМГ в течении 6 недель. <p>Пояснение:</p> <p>У пациентов с выявленным риском кровотечения следует обсудить баланс рисков кровотечения и тромбоза при консультации с гематологом, имеющим опыт в отношении тромбоза и кровотечения при беременности.</p>		

Приложение Г4.

Название: Тромбопрофилактика у женщин с предшествующим ВТЭО и/или тромбофилией

Источник: Bates S.M. et al. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism // J. Thromb. Thrombolysis. Springer US, 2016. Vol. 41, № 1. P. 92–128; Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. Green-top guideline No. 37a. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG); April 2015

Тип: шкала оценки

Назначение: длительность тромбопрофилактики в зависимости от степени риска развития ВТЭО

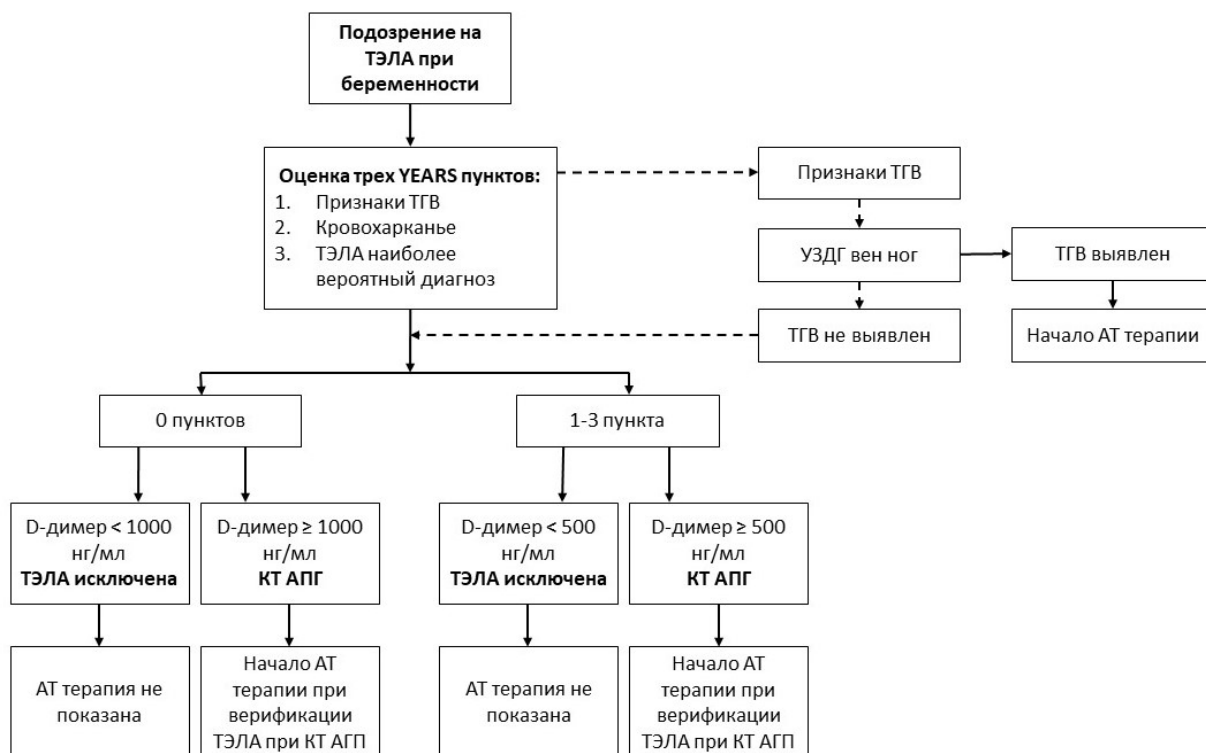
Содержание:

Очень высокий риск	Предшествующие ВТЭО на фоне долгосрочной пероральной антикоагулянтной терапии	Рекомендуется антенатальное применение высокой дозы НМГ, а также постнатальное применение НМГ, по меньшей мере, в течение 6 недель или вплоть до обратного перевода на пероральную антикоагулянтную терапию
	Дефицит антитромбина Антифосфолипидный синдром с предшествующим ВТЭО	<i>Требуется наблюдение у специалистов в области гемостаза и беременности.</i>
Высокий риск	Любое предшествующее ВТЭО (за исключением однократного ВТЭО, связанного с большим хирургическим вмешательством)	Рекомендовано антенатальное и 6-недельное постнатальное профилактическое применение НМГ
Промежуточный риск	Тромбофилия высокого риска без клинических проявлений, (гомозиготная мутация фактора V (мутация Лейден) или протромбина, сочетание гетерозиготных мутаций фактора V Лейден и протромбина). Дефицит протеина C или S	Направить к местному эксперту. Рассмотреть возможность антенатального применения НМГ Рекомендовать постнатальную профилактику НМГ на протяжении 6 недель
	Однократное предшествующее ВТЭО связанное с масштабным оперативным вмешательством без тромбофилии, семейного анамнеза или других факторов риска	Рассмотреть возможность антенатального применения НМГ (но без рекомендаций в рутинном порядке) Рекомендовано применение НМГ с 28 недели гестации и 6-недельное постнатальное профилактическое применение НМГ
Низкий риск	Тромбофилия низкого риска без клинических проявлений (гетерозиготная мутация гена протромбина или гетерозиготная мутация фактора V Лейден)	Рассматривать как фактор риска и соответствующим образом оценить в баллах.
		Рекомендовать 10-дневную продолжительность постнатального профилактического применения

		НМГ в случае наличия другого фактора риска после родов (или 6 недель в случае значимого семейного анамнеза)
--	--	---

Приложение Г5.

Название: Адаптированный алгоритм YEARS для диагностики ТЭЛА у беременных



ТГВ – тромбоз глубоких вен, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, КТ АПГ – компьютерная томография – компьютерно-томографическая ангиография легочных сосудов, УЗДГ – ультразвуковая доплерография, АТ терапия – антитромботическая терапия.

Необходимо учитывать референсные значения Д-димера лабораторий (у беременных/рожениц/родильниц)

Приложение Г6 Шкала для определения клинической вероятности ГИТ (4Ts).

Шкала «4Т»	Баллы
Тромбоцитопения	
Снижение 50% или потеря числа тромбоцитов 20–100 x 10 ⁹ /л	2
Снижение 30–50% или потеря числа тромбоцитов 10–19 x 10 ⁹ /л	1
Снижение < 30% или потеря числа тромбоцитов < 10 x 10 ⁹ /л	0
Время от начала снижения числа тромбоцитов	
5–10 дней (или 1 день при применении гепарина в течение	2

предыдущего месяца)	
Начало тромбоцитопении после 10-го дня	1
Снижение < 4 дней без дальнейшего прогрессирования	0
Тромбоз и другие осложнения	
Вновь возникший (подтвержденный) тромбоз; некроз кожи; острая системная реакция после болюсного введения гепарина	2
Прогрессирование или рецидив тромбоза; повреждение кожи без некроза; подозрение на тромбоз	1
нет	0
Тромбоцитопения вследствие других причин	
нет	2
возможно	1
да	0

0-3 балла – низкая (<1%) вероятность ГИТ, 4-5 баллов – средняя (порядка 10-14%) вероятность ГИТ, ≥6 баллов – высокая (>50%) вероятность ГИТ.

Приложение Г7.

Название: Шкала оценки органной недостаточности, связанной с сепсисом (Sepsis-related Organ Failure Assessment - SOFA).

Шкала динамической оценки органной недостаточности (SOFA)

Параметры	Оценка: 0	Оценка: 1	Оценка: 2	Оценка: 3	Оценка: 4
PaO ₂ /FIO ₂	≥ 400 мм рт. ст. (53,3 кПа)	< 400 мм рт. ст. (53,3 кПа)	< 300 мм рт. ст. (40 кПа)	< 200 мм рт. ст. (26,7 кПа) при наличии респираторной поддержки	< 100 мм рт. ст. (13,3 кПа) при наличии респираторной поддержки
Тромбоциты	≥ 150 × 10 ³ /мл (≥ 150 × 10 ⁹ /л)	< 150 × 10 ³ /мл (< 150 × 10 ⁹ /л)	< 100 × 10 ³ /мл (< 100 × 10 ⁹ /л)	< 50 × 10 ³ /мкл (< 50 × 10 ⁹ /л)	< 20 × 10 ³ /мкл (< 20 × 10 ⁹ /л)
Билирубин	< 1,2 мг/дл (20 мкмоль/л)	1,2–1,9 мг/дл (20–32 мкмоль/л)	2,0–5,9 мг/дл (33–101 мкмоль/л)	6,0–11,9 мг/дл (102–204 мкмоль/л)	> 12,0 мг/дл (204 мкмоль/л)
Сердечно-сосудистые (дозы препарата назначаются в течение ≥ 1	САД ≥ 70 мм рт. ст.	САД < 70 мм рт. ст.	Дофамин** < 5 мкг/кг/минута	Дофамин** 5,1–15 мкг/кг/минута или Эпинефрин** ≤ 0,1	Дофамин** > 15 мкг/кг/минута или Эпинефрин** > 0,1

Параметры	Оценка: 0	Оценка: 1	Оценка: 2	Оценка: 3	Оценка: 4
часа)			или Добутамин** в любой дозе	мкг/кг/минута или Норэпинефрин** ≤ 0,1 мкг/кг/минута	мкг/кг/минута или Норэпинефрин** > 0,1 мкг/кг/минута
Оценка по Шкале комы Глазго*	15 баллов	13-14 баллов	10-12 баллов	6-9 баллов	< 6 баллов
Креатинин	< 1,2 мг/дл (110 мкмоль/л)	1,2–1,9 мг/дл (110–170 мкмоль/л)	2,0–3,4 мг/дл (171–299 мкмоль/л)	3,5–4,9 мг/дл (300–400 мкмоль/л)	> 5,0 мг/дл (440 мкмоль/л)
Диурез	—	—	—	< 500 мл/день	< 200 мл/день
* Более высокий балл указывает на лучшее состояние неврологических функций.					
FIO ₂ = фракция вдыхаемого кислорода; кПа = килопаскали; САД = среднее артериальное давление; РаО ₂ = парциальное давление кислорода артериальной крови.					

Ключ (интерпретация): в основу шкалы SOFA положена оценка дисфункции шести органических систем: дыхательной, сердечно-сосудистой, печеночной, коагуляционной, почечной и неврологической от легкой дисфункции (0 баллов) до тяжелой недостаточности (4 балла). Общий балл по шкале SOFA равен сумме баллов всех 6 параметров. Чем больше общий балл, тем более выражена мультиорганная дисфункция

Приложение Г8

Показания для имплантации системы ВА ЭКМО при кардиогенном шоке

Показаниями для имплантации системы ВА ЭКМО при обструктивном кардиогенном шоке будут снижение сердечного индекса менее 2,2 л/мин/м² по данным неинвазивного мониторинга, клинические признаки гипоперфузии (нарушение ментального статуса, симптом бледного пятна более 3 сек, снижение диуреза менее 30 мл/ч, систолическая артериальная гипотензия менее 90 мм рт. ст., средняя артериальная гипотензия менее 60 мм рт. ст.) при проведении комбинированной вазопрессорной, инотропной поддержки и скорректированном гемодинамическом статусе, повышение уровня лактата артериальной крови более 5 ммоль/л, снижение центральной венозной сатурации менее 55%. Для определения интенсивности проводимой инотропной и вазопрессорной поддержки целесообразно рутинное применение показателя VIS (vasoactive inotropic score). VIS = норэпинефрин** (мкг/кг/мин) × 100 + эпинефрин** (мкг/кг/мин) × 100 + добутамин** (мкг/кг/мин) + допамин** (мкг/кг/мин). VIS более 30 наряду с другими признаками кардиогенного шока является показанием к проведению ВА. Установка и проведение ВА ЭКМО возможно

только в условиях специализированной медицинской организации, имеющей опыт в проведении ЭКМО.

Противопоказаниями к применению ВА ЭКМО будут являться случаи когда применение ВА ЭКМО не приведет к улучшению качества жизни и при состояниях, несовместимых с выздоровлением (например, при необратимом поражении центральной нервной системы), тяжелой полиорганной недостаточности с оценкой по шкале SOFA более 14 баллов, когда отсутствует возможность дальнейшего лечения, включая трансплантацию; невозможность сосудистого доступа для имплантации системы ЭКМО вне специализированной медицинской организации, противопоказание для антикоагулянтной терапии как вследствие геморрагического синдрома, так и указаний на гепарин-индуцированную тромбоцитопению в анамнезе, а так же отсутствие необходимого оснащения и подготовленного персонала для ведения пациентки на ВА ЭКМО.