

688(025.3)

М 15

ТРОМБОЗЫ И ТРОМБОЭМБОЛИИ В АКУШЕРСКО- ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ

А.Д. Макацария
В.О. Бицадзе
С.В. Акиньшина



МЕДИЦИНСКОЕ ИНФОРМАЦИОННОЕ АГЕНТСТВО

Оглавление

Предисловие	13
Список сокращений	15
Глава 1. История вопроса	20
1.1. Эволюция представлений о свертывании крови.....	20
1.2. Эволюция свертывающей системы.....	25
1.3. Тромбозы: история вопроса.....	30
Глава 2. Физиология системы гемостаза	42
2.1. Введение.....	42
2.2. Коагуляционный каскад	47
2.3. Протеины свертывающей системы крови.....	56
2.3.1. Прокоагуляционные протеины – факторы контакта и фактор XI	60
2.3.2. Прокоагулянтные витамин К-зависимые протеины	65
2.3.3. Тканевый фактор (тканевый тромбопластин).....	74
2.3.4. Фактор VIII (коагуляционный фактор VIII – фактор VIII:C; антигемофильный фактор).....	75
2.3.5. Фактор V	77
2.3.6. Фактор фон Виллебранда	78
2.3.7. Тромбин (фактор IIa).....	79
2.4. Антикоагулянтные протеины	82
2.4.1. Антикоагулянтный путь протеина С	82
2.4.2. Антикоагулянтные протеины – ингибиторы протеиназ	90
2.5. Эндотелий.....	100
2.5.1. Эндотелиальный барьер и его морфология	100
2.5.2. Функции эндотелия в системе гемостаза	101
2.5.3. Эндотелиальный контроль функции сосудистой стенки	104
2.5.4. Эндотелий и система комплемента.....	114
2.5.5. Гемостатические свойства поврежденного эндотелия	116
2.5.6. Взаимодействие лейкоцитов с эндотелием.....	118
2.6. Механизмы формирования фибрина и его функции	129

2.7. Фибринолитическая система.....	144
2.8. Тромбоциты.....	153
Глава 3. Патогенез тромботических осложнений у пациентов с генетическими формами тромбофилии.....	172
3.1. Введение.....	172
3.2. Генетические тромбофилии, ответственные за нарушения в антикоагулянтном звене гемостаза.....	176
3.2.1. Резистентность к активированному протеину С и мутация FV Leiden.....	176
3.2.2. Наследственный дефицит протеина С.....	191
3.2.3. Наследственный дефицит протеина S.....	202
3.2.4. Наследственный дефицит антитромбина III.....	209
3.2.5. Наследственный дефицит кофактора гепарина II.....	216
3.2.6. Дефекты тромбомодулина.....	218
3.2.7. Ингибитор внешнего пути свертывания.....	221
3.2.8. Дефицит протеина Z.....	222
3.3. Дефекты системы фибринолиза.....	223
3.3.1. Дефицит плазминогена.....	225
3.3.2. Дефекты тканевого активатора плазминогена.....	227
3.3.3. Связь полиморфизма гена PAI-1 с гинекологической и акушерской патологией.....	232
3.3.4. Дефицит фактора XII.....	236
3.3.5. Дисфибриногенемии.....	239
3.3.6. Гиперфибриногенемия.....	241
3.3.7. Гликопротеин, богатый гистидином.....	244
3.3.8. Мутации фактора XIII.....	245
3.3.9. Повышение уровня TAFI.....	247
3.4. Генетически обусловленные дефекты коагуляционного звена гемостаза.....	247
3.4.1. Мутация протромбина G20210A.....	247
3.4.2. Повышение уровня фактора VIII.....	251
3.4.3. Повышение уровня фактора VII.....	252
3.4.4. Повышение уровня фактора IX.....	253
3.5. Генетически обусловленные дефекты тромбоцитарного звена гемостаза.....	255
3.5.1. Синдром липких тромбоцитов.....	255
3.5.2. Полиморфизм генов тромбоцитарных гликопротеинов (рецепторов) как фактор риска тромбозов.....	256
3.6. Гипергомоцистеинемия.....	264
Глава 4. Антифосфолипидный синдром.....	283
4.1. Понятие и история вопроса.....	283
4.2. Диагностические критерии антифосфолипидного синдрома.....	284
4.3. Классификации антифосфолипидного синдрома.....	287
4.4. Клинические проявления антифосфолипидного синдрома.....	293
4.4.1. Неврологические проявления.....	295
4.4.2. Сердечно-сосудистые проявления.....	298
4.4.3. Легочные проявления.....	302
4.4.4. Кожные проявления.....	304
4.4.5. Поражение почек.....	306
4.4.6. Офтальмологические проявления.....	308

4.4.7. Проявления антифосфолипидного синдрома со стороны печени.....	308
4.4.8. Акушерские проявления	309
4.5. Патогенез антифосфолипидного синдрома	311
4.5.1. Патогенез тромбоемболических осложнений при антифосфолипидном синдроме.....	311
4.5.2. Патогенез акушерских осложнений при антифосфолипидном синдроме.....	344
4.6. Диагностика антифосфолипидного синдрома	348
4.7. Принципы терапии антифосфолипидного синдрома.....	355
4.7.1. Терапия венозных тромбоемболических осложнений.....	356
4.7.2. Терапия артериальных тромбозов.....	360
4.7.3. Тактика при рецидивирующих тромбозах у пациентов с антифосфолипидным синдромом	362
4.7.4. Профилактика и лечение акушерских осложнений у пациенток с антифосфолипидным синдромом	365
4.7.4.1. Выбор препарата для профилактики осложнений беременности	366
4.7.4.2. Принципы профилактики акушерских осложнений.....	377
4.7.4.3. Тактика ведения пациенток с антифосфолипидным синдромом при планировании ЭКО.....	379
4.7.5. Терапевтическая тактика при бессимптомной циркуляции АФА	380
4.7.6. Терапия при патологии клапанов сердца при антифосфолипидном синдроме.....	381
4.7.7. Терапевтическая тактика пациентов с антифосфолипидным синдромом и легочной гипертензией	383
4.7.8. Терапия при тромбоцитопении у пациентов с антифосфолипидным синдромом.....	385
4.8. Течение и прогноз антифосфолипидного синдрома	386
Глава 5. Диагностика тромбофилических состояний	397
5.1. Введение.....	397
5.2. Молекулярные маркеры в диагностике тромбофилических состояний и ДВС-синдрома.....	398
5.3. Диагностика ДВС-синдрома (коагулопатии потребления).....	408
5.4. Исследование тромбоцитарного звена системы гемостаза	420
5.4.1. Основные методы исследования функции тромбоцитов	421
5.4.3. Применение агрегометрия для контроля противотромботической терапии.....	428
5.4.4. Дифференциальная диагностика наследственных и приобретенных дефектов тромбоцитов	431
5.4.5. Тромбоэластография крови, плазмы и проба переноса по Raby	432
5.5. Исследование естественных антикоагулянтов.....	440
5.6. Оценка фибринолитической системы	444
5.7. Выявление генетически обусловленных форм тромбофилии.....	445
Глава 6. Эпидемиология тромбоемболических осложнений	452
6.1. Введение.....	452
6.2. Заболеваемость	453
6.3. Смертность	454
6.4. Факторы риска тромбоемболических осложнений.....	456
6.4.1. Приобретенные факторы риска тромбоемболических осложнений.....	458
6.4.2. Врожденные факторы риска ВТЭ	471

6.5. Эпидемиология тромбоемболических образований во время беременности	479
6.5.1. Факторы риска ВТЭ во время беременности.....	480
6.5.2. Приобретенные факторы риска ВТЭ во время беременности.....	483
6.5.3. Роль генетических и приобретенных тромбофилий в патогенезе ВТЭ при беременности.....	486
Глава 7. Клиника и диагностика тромбоемболических осложнений во время беременности.....	497
7.1. Клиническая картина тромбоемболических осложнений при беременности	497
7.2. Клиническая картина при тромбозе глубоких вен.....	498
7.3. Клинические проявления тромбоемболии легочной артерии.....	501
7.4. Классификация тромбоемболии легочной артерии.....	507
7.5. Диагностика тромбоза глубоких вен и тромбоемболии легочной артерии во время беременности	509
7.5.1. Диагностика тромбоза глубоких вен.....	512
7.5.2. Диагностика тромбоемболии легочной артерии.....	517
Глава 8. Антагонисты витамина К (непрямые антикоагулянты)	531
8.1. История открытия антагонистов витамина К.....	531
8.2. Структура и механизм действия антагонистов витамина К.....	536
8.3. Витамин К-зависимые гемостатические механизмы.....	542
8.4. Эффекты витамина К и его антагонистов на метаболизм костной ткани	544
8.5. Фармакокинетика и фармакодинамика варфарина.....	545
8.5.1. Общая характеристика антагонистов витамина К.....	545
8.5.2. Фармакокинетика варфарина.....	546
8.5.3. Фармакодинамика варфарина.....	548
8.6. Метаболизм витамина К.....	549
8.7. Мониторинг терапии непрямыми антикоагулянтами	551
8.8. Проблемы клинического применения варфарина	551
8.9. Влияние генетических факторов на эффекты непрямых антикоагулянтов.....	553
8.10. Лекарственные взаимодействия.....	554
8.11. Влияние пищевых продуктов на эффекты непрямых антикоагулянтов.....	557
8.12. Показания к применению непрямых антикоагулянтов	569
8.12.1. Оптимальный уровень антикоагуляции	569
8.12.2. Подбор дозы варфарина.....	570
8.12.3. Определение длительности терапии непрямыми антикоагулянтами	572
8.13. Противопоказания к применению непрямых антикоагулянтов	574
8.14. Тактика по ведению пациентов с чрезмерно высокими значениями МНО и с геморрагическими осложнениями.....	575
8.15. Тактика ведения пациентов, принимающих оральные антикоагулянты, при необходимости проведения инвазивных процедур.....	577
8.16. Возможности применения непрямых антикоагулянтов в акушерской практике	578
8.17. Осложнения терапии непрямыми антикоагулянтами.....	584

Глава 9. Нефракционированный гепарин и низкомолекулярные гепарины	589
9.1. История вопроса. Открытие гепарина.....	589
9.2. Нефракционированный гепарин.....	591
9.2.1. Химическая структура.....	591
9.2.2. Механизм антикоагулянтного действия.....	592
9.2.3. Фармакокинетика.....	594
9.2.4. Лекарственные взаимодействия.....	596
9.2.5. Клиническое применение гепарина.....	597
9.2.6. Мониторинг при терапии гепарином.....	600
9.2.7. Резистентность к гепарину.....	600
9.2.8. Осложнения гепаринотерапии.....	601
9.2.9. Тактика при кровотечениях, связанных с применением гепарина.....	603
9.2.10. Противопоказания и предостережения.....	604
9.3. Низкомолекулярный гепарин.....	605
9.3.1. Общая характеристика группы препаратов.....	605
9.3.2. Химическая структура.....	606
9.3.3. Фармакокинетика.....	607
9.3.4. Механизм действия низкомолекулярного гепарина.....	608
9.3.5. Основные преимущества низкомолекулярного гепарина перед нефракционированным.....	612
9.3.6. Контроль терапии низкомолекулярным гепарином.....	613
9.3.7. Клиническое применение низкомолекулярного гепарина.....	613
9.3.8. Низкомолекулярный гепарин в онкогинекологической практике.....	615
9.3.9. Вопрос о безопасности применения низкомолекулярного гепарина во время беременности.....	620
9.3.10. Применение низкомолекулярного гепарина во время беременности.....	624
9.3.11. Тактика при возникновении геморрагических осложнений при применении низкомолекулярного гепарина.....	626
9.4. Заключение.....	627
Глава 10. Ингибиторы функции тромбоцитов	630
10.1. История открытия.....	630
10.2. Классификация антитромбоцитарных препаратов.....	631
10.3. Аспирин.....	632
10.4. Нестероидные противовоспалительные препараты и селективные ингибиторы ЦОГ-2.....	644
10.5. Ингибиторы тромбоксансинтетазы.....	645
10.6. Ингибиторы фосфодиэстеразы.....	645
10.7. Производные тиенопиридина.....	647
10.8. Антагонисты рецептора П ₂ /Уа.....	649
10.9. Ингибитор взаимодействия GPIIb/V/IX – фактор фон Виллебранда.....	653
10.10. Другие антитромбоцитарные препараты.....	655
Глава 11. Тромболитические препараты (фибринолитики)	659
11.1. Введение.....	659
11.2. Структура, функция и фармакология тромболитиков.....	661

11.3. Клинические аспекты применения тромболитиков.....	667
11.3.1. Тромболитическая терапия при инфаркте миокарда.....	674
11.3.2. Цереброваскулярные тромбозы и тромболитическая терапия.....	675
11.3.3. Тромболитическая терапия при венозных тромбоэмболических осложнениях	676
11.3.4. Тромболитическая терапия при беременности.....	678
11.3.5. Тромболитическая терапия при других заболеваниях	679
11.4. Комбинированная терапия.....	679
11.5. Осложнения тромболитической терапии	680
Глава 12. Новые антикоагулянты.....	686
12.1. Введение.....	686
12.2. Ингибиторы инициации коагуляции	687
12.2.1. Рекомбинантный ингибитор тканевого фактора.....	688
12.2.2. Рекомбинантный антикоагулянтный пептид нематод	688
12.2.3. Фактор VIIa с блокированной активной областью.....	688
12.3. Ингибиторы коагуляционного каскада.....	689
12.3.1. Ингибитор фактора IXa.....	689
12.3.2. Непрямой ингибитор фактора Xa: фондапаринукс	689
12.3.3. Непрямой ингибитор фактора Xa: идрапаринукс	692
12.3.4. Прямые ингибиторы фактора Xa.....	692
12.4. Модуляторы пути протеина С.....	693
12.4.1. Активированный протеин С.....	693
12.4.2. Протеин С.....	693
12.4.3. Растворимый тромбомодулин	693
12.5. Препараты рекомбинантного антитромбина III.....	694
12.6. Прямые ингибиторы тромбина (ингибиторы образования фибрина)	695
12.6.1. Парентеральные ингибиторы тромбина (лепирудин, бивалирудин, аргатробан)	696
12.6.2. Пероральные ингибиторы тромбина (ксимелагатран, мелагатран, дебитатрана этексилат)	703
12.7. Модуляторы эндогенной фибринолитической активности	705
12.7.1. Ингибиторы PAI-1	705
12.7.2. Ингибиторы TAFI.....	705
12.7.3. Ингибиторы фактора XIIIa	706
Глава 13. Геморрагические осложнения антикоагулянтной терапии	709
13.1. Непрямые антикоагулянты.....	710
13.2. Нефракционированный и низкомолекулярный гепарины	713
Глава 14. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения.....	717
14.1. Введение.....	717
14.2. История открытия.....	718
14.3. Современные представления о гепарин-индуцированной тромбоцитопении. Определение и эпидемиология	723
14.4. Молекулярные аспекты патогенеза.....	733
14.5. Методы лабораторной диагностики.....	738

14.6. Принципы терапии гепарин-индуцированной тромбоцитопении типа II	742
14.7. Рекомендации по терапии гепарин-индуцированной тромбоцитопении	748
14.8. Рекомендации по профилактике гепарин-индуцированной тромбоцитопении.....	750
Глава 15. Контроль противотромботической терапии	752
15.1. Мониторинг при терапии нефракционированным гепарином	752
15.2. Контроль терапии низкомолекулярным гепарином	755
15.3. Мониторинг терапии непрямыми антикоагулянтами	757
15.3.1. Проблемы измерения антикоагулянтного эффекта	759
15.3.2. Влияние непрямых антикоагулянтов на молекулярные маркеры тромбоза и факторы свертывания	761
15.3.3. Роль D-димера для контроля длительности антикоагулянтной терапии.....	766
15.4. Мониторинг при применении непрямых ингибиторов тромбина	767
15.5. Мониторинг тромболитической терапии.....	767
15.6. Контроль антитромбоцитарной терапии.....	768
Глава 16. Профилактика и лечение тромбоэмболических осложнений в акушерстве, гинекологии и онкогинекологии	770
16.1. Введение.....	770
16.2. Терапия тромбоэмболических осложнений.....	772
16.2.1. Терапия венозного тромбоэмболизма в острой фазе заболевания	772
16.2.2. Терапия тромбоэмболических осложнений во время беременности.....	781
16.2.3. Длительная антикоагулянтная терапия венозного тромбоэмболизма (вторичная профилактика).....	782
16.3. Профилактика тромбоэмболических осложнений.....	788
16.3.1. Для чего нужна профилактика венозного тромбоэмболизма?	788
16.3.2. Методы профилактики венозного тромбоэмболизма	790
16.3.2.1. Механические методы профилактики венозного тромбоэмболизма.....	790
16.3.2.2. Профилактика венозного тромбоэмболизма в общей хирургии	791
16.3.2.3. Профилактика венозного тромбоэмболизма в оперативной гинекологии и онкогинекологии	794
16.3.2.4. Применение антикоагулянтов при спинномозговой анестезии	796
16.3.2.5. Профилактика венозного тромбоэмболизма в терапевтическом стационаре	798
16.3.2.6. Профилактика венозного тромбоэмболизма в онкологии	799
16.3.2.7. Профилактика тромбоэмболических осложнений во время беременности	800
16.3.2.8. Рекомендации по профилактике венозного тромбоэмболизма при операции кесарева сечения, в период родов и в послеродовом периоде	805
Глава 17. Артериальные тромбозы в акушерской практике	814
17.1. Патогенез артериальных тромбозов.....	814
17.2. Взаимосвязь процессов воспаления и коагуляции	819
17.3. Новые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний	823
17.4. Этиология артериальных тромбозов, связанных с беременностью	828
17.5. Инфаркт миокарда и беременность.....	831
17.6. Инсульт и беременность	834
17.7. Анти тромботическая профилактика при фибрилляции предсердий	838

Глава 18. Тромбозы редкой локализации в акушерской и гинекологической практике	851
18.1. Введение	851
18.2. Тромбоз церебральных вен	852
18.3. Тромбоз печеночных вен	853
18.4. Тромбоз яичниковых вен	855
18.5. Тромбоэмболические осложнения после экстракорпорального оплодотворения	858
Глава 19. Профилактика тромбоэмболических осложнений у беременных с заболеваниями клапанов сердца и с искусственными клапанами	866
19.1. Патогенез тромбоэмболических осложнений у пациенток с искусственными клапанами сердца при беременности	866
19.2. Тромбоэмболические осложнения при заболеваниях клапанов сердца	869
19.3. Факторы риска тромбоэмболических осложнений при заболеваниях клапанов сердца	872
19.4. Рекомендации по противотромботической терапии при заболеваниях клапанов сердца	874
19.5. Профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов с искусственными клапанами сердца	877
19.6. Выбор клапанов у беременных и женщин детородного возраста	884
19.7. Подготовка к беременности и дородовое консультирование пациенток с заболеваниями клапанов сердца	887
19.8. Ведение беременных с протезированными клапанами сердца	890
19.9. Осложнения у пациенток с протезированными клапанами сердца во время беременности	899
19.9.1. Кардиологические осложнения	899
19.9.2. Тромбоэмболические осложнения, тромбоз искусственного клапана	900
19.9.3. Инфекционный эндокардит протезов	910
19.9.4. Нарушение функции искусственных клапанов сердца	911
19.9.5. Паравальвулярные фистулы	912
19.9.6. Внутрисосудистый гемолиз	912
19.9.7. Акушерские осложнения у пациенток с искусственными клапанами сердца	912
19.9.8. Перинатальные осложнения	913
19.10. Тактика ведения пациенток при нарушении функции искусственных клапанов во время беременности	913
Глава 20. Проблема тромбоэмболических осложнений в неонатологии	918
Глава 21. Тромботические осложнения гормональной терапии	923
21.1. Введение	923
21.1.1. Характеристика оральных контрацептивов	924
21.1.2. Характеристика препаратов заместительной гормональной терапии	926

21.2. Патогенез артериальных и венозных тромбозов.....	926
21.2.1. Риск венозных тромбозов при применении оральных контрацептивов	927
21.2.2. Факторы, влияющие на риск венозных тромбозов при применении оральных контрацептивов.....	928
21.2.3. Риск артериальных тромбозов при применении оральных контрацептивов.....	930
21.2.4. Влияние заместительной гормональной терапии на риск венозных тромбозов.....	932
21.2.5. Влияние заместительной гормональной терапии на риск атеротромботических осложнений	935
21.3. Патогенетические основы влияния гормональных препаратов на риск тромботических осложнений	937
21.3.1. Механизм действия эстрогенов.....	937
21.3.2. Молекулярные основы эффектов эстрогенов.....	938
21.3.3. Значение метаболизма эстрогенов.....	939
21.3.4. Влияние женских половых гормонов на тонус сосудов.....	940
21.3.5. Влияние эстрогенов на процессы пролиферации.....	942
21.3.6. Влияние гормональных препаратов на липидный спектр.....	944
21.3.7. Современные представления о причинах тромботических осложнений при применении гормональных препаратов.....	945
21.3.8. Влияние состава и дозы гормональных препаратов на риск тромботических осложнений	946
21.3.9. Гормональная терапия и синдром системного воспалительного ответа.....	949
21.3.10. Значение изменения уровня С-реактивного белка при гормональной терапии.....	954
21.3.11. Синдром системного воспалительного ответа и венозный тромбоз.....	956
21.3.12. Причины повышения базальной активности процессов системного воспаления и их влияние на риск тромботических осложнений при гормональной терапии	957
21.3.13. Значение полиморфизма эстрогеновых рецепторов в развитии тромботических осложнений при приеме гормональных препаратов	960
21.3.14. Влияние женских половых гормонов на систему гемостаза.....	962
21.4. Осложнения применения оральных контрацептивов и заместительной гормональной терапии у пациентов с антифосфолипидным синдромом	969
21.5. Современные представления, касающиеся применения оральных контрацептивов и заместительной гормональной терапии	972
21.6. Заместительная гормональная терапия сегодня. Надежды, разочарования и перспективы.....	975
21.7. Заключение	979
Глава 22. Катастрофический антифосфолипидный синдром.....	988
22.1. История вопроса.....	988
22.2. Критерии классификации.....	989
22.3. Клинические проявления.....	990
22.4. Патогенез.....	995
22.4.1. Патогенетическое значение антифосфолипидных антител в патогенезе АФС и КАФС	1003
22.4.2. Значение эндотелиальной дисфункции в патогенезе КАФС.....	1003
22.4.3. Роль процессов апоптоза в патогенезе АФС	1006

22.4.4. Роль цитокинов в патогенезе АФС.....	1007
22.4.5. Значение инфекции как пускового механизма для развития КАФС. Антигенная мимикрия.....	1009
22.4.6. Роль системы гемостаза в патогенезе АФС и КАФС	1011
22.4.7. Роль тромбоцитов в патогенезе АФС и КАФС	1012
22.5. Дифференциальная диагностика.....	1015
22.6. Принципы терапии	1015
22.7. Роль катастрофического антифосфолипидного синдрома в патогенезе акушерских осложнений.....	1023
22.8. Пути профилактики катастрофического антифосфолипидного синдрома	1029
22.9. Прогноз.....	1030
Глава 23. Материнская смертность.....	1036
23.1. Введение.....	1036
23.2. Материнская смертность в мире	1036
23.3. Материнская смертность в России	1040
23.4. Классификация и причины материнской смертности.....	1041
23.4.1. Тромбоэмболические осложнения как причина материнской смертности... ..	1044
23.4.2. Сепсис как причина материнской смертности	1045
23.4.3. Материнская смертность при кесаревом сечении	1046
23.4.4. Материнская смертность от осложнений, связанных с анестезией	1046
23.5. Новый взгляд на структуру и причины материнской смертности: системные синдромы как причина материнской смертности.....	1047
23.5.1. Роль генетических форм тромбофилии и антифосфолипидного синдрома в патогенезе гестоза	1049
23.5.2. Генетические тромбофилии и АФС как причина тромбоэмболических осложнений в акушерстве	1052
23.5.3. Роль синдрома системного воспалительного ответа, ДВС-синдрома и метаболического синдрома в патогенезе акушерских осложнений.....	1054
23.6. Патогенетическая классификация причин материнской смертности. Заключение	1056