

С.Н. Комар¹, В.Н. Сидоренко², Лосицкая О.А.¹

Патофизиологические механизмы тромбообразования в акушерской практике

*Учреждение здравоохранения «Городской клинический родильный дом №2»
(Минск)¹,*

Белорусский государственный медицинский университет²

В решении проблемы профилактики тромботических осложнений в акушерской практике большое значение имеет изучение основных причин и патогенеза возникновения тромбозов, определение роли отдельных и совокупности влияющих факторов на развитие тромботической патологии. На сегодняшний день не утратила актуальности предложенная еще в 1856 году концепция Рудольфа Вирхова о роли в тромбообразовании поврежденного кровеносного сосуда, замедления тока крови и нарушения свертываемости [37, 60, 81]. Углубленному изучению данной проблемы посвящено множество трудов отечественных и зарубежных исследователей в области гемостазиологии [4, 5, 7, 10, 12, 21, 23, 29, 31, 37, 38, 39, 40, 41, 65, 70, 77, 79, 81, 83, 84 и др.]. Получены новые данные, позволяющие представить систему коагуляции как комплекс порогово-зависимых, высоко отрегулированных физических, клеточных и биохимических взаимодействий, направленных на обеспечение гемостаза и включающих прокоагулянтные факторы и кофакторы, антикоагулянтные протеины, ингибиторы и активаторы свертывания и фибринолиза, систему комплемента и интерлейкинов, антитромботическую и прокоагулянтную активность эндотелия, гемодинамические и сосудистые изменения, тромбоцитарные, лейкоцитарные, рецепторные, молекулярные, ионные и гуморальные реакции, систему фибринолиза [21, 37]. Степенью расстройства нормального функционирования этой многокомпонентной системы определены различные тромбофилические или геморрагические состояния в организме. У беременных тромбозы встречаются в 5,5 раз чаще, чем у небеременных [17, 37, 80, 87]. Большинство авторов отмечает пик тромбозов в III триместре и в послеродовой период, на долю которого приходится 66% всех акушерских ТО [68, 87]. Повышенный риск тромбообразования у беременных связывают с возрастанием прокоагулянтного потенциала за счет увеличения почти в 2 раза всех факторов свертывания крови, кроме XI и XIII. Физиологической гиперкоагуляции способствует повышение секреции ингибиторов активатора плазминогена (PAI-1, PAI-2), снижение концентрации естественных антикоагулянтов [2, 4, 12, 14, 24, 35, 37, 41, 47, 57, 58, 64, 68, 69, 87], за исключением протеина С [37, 87]. Данные о динамике 12, 17, 46, [количества тромбоцитов на протяжении беременности противоречивы. Повышение активности кровяных пластинок перед родами, связанное с]48 изменением характера микроциркуляции в маточно-плацентарном комплексе, обнажением коллагеновых структур спиральных артерий, повышением концентрации

активных гуморальных агентов (эстрогены, АДФ, адреналин, простагландины), рассматривается как адаптационная реакция, направленная на ограничение .]12, 15, 18, 33, 48, 58[кровопотери в родах

В III триместре беременности скорость кровотока в венах нижних конечностей уменьшается наполовину, что обусловлено механической обструкцией беременной маткой венозного оттока и снижением тонуса венозной стенки из-за гормональной перестройки организма, вынужденного длительного постельного режима [17, 68, 79, 87]. При замедлении внутрисосудистого кровотока нарушается питание, структура и антитромботическая функция сосудистого эндотелия [58]. Антитромбогенная активность эндотелия обусловлена его способностью синтезировать и выделять в кровоток ряд веществ, обладающих антиагрегационной (простациклин, оксид азота, эндотелин), антикоагулянтной (АТ-III, тромбомодулин, протеин С) и фибринолитической активностью (тканевой активатор плазминогена), а также способностью эндотелия удалять из кровотока активированные продукты свертывания крови, фибринмономерные комплексы, ПДФ, осколки клеточных мембран, фрагменты коллагена, иммунные комплексы. Указанные факторы обеспечивают антиагрегационные, антикоагуляционные и фибринолитические свойства эндотелия сосудов, за счет которых в нормальных физиологических условиях не происходит агрегация тромбоцитов к эндотелию, внутрисосудистая агрегация тромбоцитов, создается антикоагулянтный потенциал на границе кровь/ткань путем абсорбции на эндотелии комплекса Г - АТ-III, блокируется контактная активация плазменных факторов свертывания крови [3, 25, 37, 64]. При нарушении механизмов регуляции жидкого состояния крови, при сдвигах в равновесии между тромборезистентностью эндотелия сосудистой стенки, функциональной активностью тромбоцитов, в т.ч. их рецепторного аппарата, прокоагулянтной, антикоагулянтной и фибринолитической активностью крови, а также при нарушении реологических свойств крови (вязкость, агрегация эритроцитов, деформируемость мембран эритроцитов) происходит ВСК. Претромботическое состояние системы гемостаза – это состояние организма, характеризующееся повышенной склонностью к ВСК и тромбообразованию, обусловленной нарушением регуляторных механизмов системы гемостаза или изменением свойств и функционирования отдельных ее звеньев. На фоне претромботического состояния различные факторы внешней и внутренней среды способны индуцировать тромбоз [26].

При дисфункции эндотелия (атеросклеротическое повреждение, инфекционное, иммунное, механическое, метаболическое) снижается простаглицлиногенерирующая способность сосудистой стенки, появляется возможность контакта тромбоцитов с субэндотелием и интенсивного поступления в кровоток активаторов агрегации тромбоцитов. В свою очередь, повреждение сосудистой стенки приводит к выключению ее рецепторного аппарата и местной депрессии фибринолиза, замедлению процесса лизиса тромба.

Нарушение физиологического равновесия в системе гомеостаза при

беременности связано с влиянием ряда факторов, учет которых позволяет правильно оценить риск развития тромбоза и определить адекватную профилактику его возникновения. Среди внешних причин, влияющих на состояние гемостаза у беременных, авторы выделяют возраст старше 35 лет, гиподинамию, длительные статические нагрузки, частый эмоциональный стресс, употребление никотина и несбалансированное питание, повторную беременность [4, 54].

Варикозное расширение вен способствует развитию тромботических осложнений, что обусловлено наличием измененной стенки сосуда, замедлением кровотока, гиперкоагуляцией [17, 36]. Частота варикозного расширения вен у беременных, по данным разных авторов, составляет 7–70% [44, 64]. Показано, что у 55,5 – 68,3% беременных развитие варикоза связано с наследственной предрасположенностью [42]. Повышенная продукция во время беременности прогестерона и эстрогенов приводит к снижению венозного тонуса и повышению растяжимости венозной стенки на 150%. Беременная матка, увеличенные паховые лимфатические узлы создают механическое препятствие на путях оттока, повышение венозного давления на периферии. Сопутствующая варикозу дисфункция эндотелия является одной из причин развития хронической венозной недостаточности (ХВН) [42, 43], которая повышает риск ТЭО у беременных в 10 раз. По данным А.В. Мурашко и др., 2004, установлено, что у 82% беременных с ХВН выявляется тромбофилия, обусловленная дефицитом протеина S [42, 44].

Наибольшее значение в развитии тромбообразования у беременных имеют заболевания сердечно-сосудистой системы, которыми, по данным Я.Н. Ковальчук, 1996; М.М. Шехтмана, 1999, страдали 25,9% женщин, умерших от тромбоэмболических осложнений [27, 64]. В исследованиях О.В. Пожиловой, 2003; Б. Братни, 2003, показано, что у 87,3% беременных с заболеванием сердца и у 75,7% беременных с легочной гипертензией имело место тромбофилическое состояние [11, 50]. Иммунная форма тромбофилии, обусловленная антифосфолипидным синдромом (АФС), по данным Х. Аббаси, 1995; В.О. Бицадзе, 2000, и выявлена у 100% беременных с искусственными клапанами сердца [9]. У половины всех беременных с заболеваниями сердца, по тем же данным, выявлены генетические тромбофилии, обусловленные мутацией фактор V Leiden, синдромом липких тромбоцитов, дефицитом антитромбина III, в 90% случаев они сочетались с АФС [9].

В исследованиях Я.Н. Ковальчук, 1996, показано, что среди женщин, умерших от тромбоэмболических осложнений, 44% страдали ожирением, 15,5% - заболеваниями почек [27, 64]. Кроме того, к факторам риска развития тромбоза, не связанным с беременностью, относят опухолевые заболевания [26, 74, 75], в том числе миому матки [89], тромбоз в семейном и личном анамнезе, полицитемию, артериальную гипертензию [68], АФС [3] и другие иммунные нарушения, эндокринную патологию, острые и хронические воспалительные заболевания в области малого таза, ятрогенное повышение тромбогенного потенциала, группы крови А (II), В 25, 24, 34, 40, 49, 52, 61, 73, 79]. A. Ubeda et

al., 1997, [(III), АВ (IV) установили, что повторные тромбозы наблюдаются у 0 - 13% беременных [68].

Такие осложнения беременности и родов, как преэклампсия, преждевременная отслойка плаценты, недостаточный рост и внутриутробная гибель плода, являются не только причиной, но и следствием тромбофилических состояний [7, 66, 82, 83, 85]. Показано, что у 60% женщин, умерших от тромбоэмболических осложнений, беременность осложнилась преэклампсией [27, 64].

Продуцируемый ишемизированной плацентой «эндотелиальный токсин» способствует развитию ангиопатии, что может многократно повысить вероятность тромботических осложнений во время беременности, родов и послеродового периода [33, 42, 56, 59, 63]. Среди других факторов, повышающих опасность тромбозов, выделяют эмболию околоплодными водами, длительную задержку мертвого плода в матке, многоводие, многоплодие, крупный плод, анемию [24]. В связи с увеличением среднего возраста рожениц и соответствующим ростом сопутствующей экстрагенитальной патологии в последние годы повысилась частота оперативного родоразрешения, с которым связано увеличение числа тромбозов в 10-15 раз [4, 27, 53, 64].

В последнее двадцатилетие возрос интерес к роли тромбофилий в этиологии 5, 6, 8, 10, 13, 16, 30, 35, 37, 40, 45, 55, 62, 65, 68, 72, 76, 77, [тромбозов]. Анализ данных литературы показал, что 50% беременных с [80, 84, 86, 88] венозными тромбозами имеют генетически обусловленные дефекты в системе гемостаза [85]. Наиболее «тромбогенным» из них считают дефицит АТ III [37], в случае наличия которого тромбозы развиваются у 37-70% беременных [35, 38, 87]. В Шотландии дефицит АТ III стал причиной 12% всех тромбозов у беременных [79]. Также 12% тромбозов у беременных авторы связывают с резистентностью к активированному протеину С (APC-R) и мутацией фактора V Leiden [7, 36, 78]. По данным П.М. Мануччи, 1997, тромбозы развиваются у 28% пациенток с данным видом дефекта гемостаза [38]. Интенсивные исследования последних лет показали, что мутация Leiden чрезвычайно широко распространена в Европейской популяции: до 90% больных с фенотипом APC-резистентности содержат в своем геноме эту мутацию. Исследованиями Иванова Е.П. и др., 2001, установлено, что в основе 15% всех венозных тромбозов лежит дефицит протеинов С, S и АТ III [20]. В случае недостаточности протеинов С и S тромбозы развиваются у 12-33% беременных [38, 87]. Протеин С инактивирует кофакторы Va и VIIa после предварительного формирования комплексов с протеином S, недостаточность которого в 26% (по данным G.I.P.de Vries) приводит к отслойке нормально расположенной плаценты, тяжелому гестозу, внутриутробной гибели плода, неразвивающейся беременности. Антифосфолипидный синдром, по данным разных авторов (В.О. Бицадзе, 2000; С.Г. Исмаилова, 2002; О.Б. Макаров, 2005), явился причиной тромботических осложнений у 6-71% беременных [22, 36, 37]). Второй по частоте встречаемости мутации, ассоциированной с тромбозами, в Европейской популяции является мутация G20210A в гене протромбина, которая локализована в 3'-концевой некодирующей части гена и не вызывает изменения фермента, но приводит к

повышению его уровня в плазме крови. Повышение уровня протромбина в связи с мутацией G20210A, по данным A. Gerhardt et al., 2000; О.Б. Макарова, 2005, стало причиной тромбоза у 7,5-16,9% беременных [36, 78]. С мутацией гена метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР) и обусловленной ею гипергомоцистеинемией связаны 19-52% всех тромбозов [17, 19, 20, 23, 32, 36]. В период беременности значение этого дефекта гемостаза не столь велико, поскольку беременные с ранних сроков беременности принимают препараты фолиевой кислоты [37, 85]. Тем не менее, как показали исследования Ю.Э. Доброхотовой, 2000, и А.В. Мурашко, 2004, у 38–63,2% беременных с варикозным расширением вен нижних конечностей и ТО в анамнезе существовали сведения о мутации МТГФР [19, 42]. Немаловажное значение в этиологии тромбозов имеют и другие дефекты гемостаза, такие как синдром «липких тромбоцитов», дисфибриногенемия, дефицит плазминогена, мутации генов тромбомодулина и гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов, а также сочетание различных форм тромбофилий и др.

ТО у беременных и родильниц ассоциируются с различными венозными и артериальными тромбозами, а также с тромбоемболическими состояниями. К ним относятся ТГВ нижних и верхних конечностей, ТЭЛА, тромбозы внутричерепных вен, верхней и нижней полых вен, печеночной, почечной и ретиальной вен. В Тунисе S. Hammami et al., 2006, описан случай редкого послеродового осложнения – тромбоз яичниковой вены [67]. Артериальные тромбозы локализуются в коронарных, сонных, церебральных, ретиальных, подключичных, мезентериальной артериях, периферических артериях конечностей, а также в проксимальном и дистальном участках аорты [37]. По мнению I.A. Greer et al., 2000, присутствие только тромбофилии не обязательно манифестирует в клиническое проявление тромбоза [364]. Целый ряд тромботических состояний в акушерстве является следствием комбинации нескольких этиологических факторов: приобретенных, наследственно обусловленных и ятрогенных [37]. С целью определения совокупного влияния различных ситуаций, обусловленных генетическими и негенетическими причинами, О.В. Макаровым и др., 1995, разработана программа для ЭВМ «Прогнозирование тромбоемболических осложнений при беременности» [51], С.Б. Керчелаевой и др., 2002, предложена таблица оценки степени риска развития ТО, в которой учитываются факторы, приводящие к нарушению венозного кровотока и гемостатического гомеостаза у беременных [76], S. Askermann et al., 2002, приведена оценка степени риска развития ТО при производстве операции кесарева сечения: низкий риск - плановое кесарево сечение при неосложненной беременности; средний риск - возраст более 35 лет, избыточный вес более 80 килограмм, паритет родов (более 4), варикоз, инфекция, преэклампсия, длительная иммобилизация (более 4 дней до операции), тяжелые общие заболевания (порок сердца, сердечная недостаточность, нефротический синдром, заболевание кишечника), экстренное кесарево сечение; - высокий риск: кесарево сечение с гистерэктомией, тромбозы и эмболии легочной артерии в анамнезе, три и более фактора среднего риска,

антифосфолипидный синдром [90]. В 1999 г. С. Samama, М. Samama определены степени риска послеоперационных венозных тромбозов с учетом вида операции и общего состояния больных [52]. Нами предложено выделение групп риска по развитию ТЭО с учетом особенностей соматического и акушерско-гинекологического анамнезов, вариантов течения беременности, родов и послеродового периода [28]. Таким образом, обоснованное прогнозирование тромбозов при учете ключевых моментов тромбообразования может являться исходным направлением разработки комплексной системы профилактики ТО в акушерстве, направленной на дальнейшее совершенствование специализированной медицинской помощи в Беларуси.

Литература

1. Агаджанова, А. А. Основные подходы к комплексной терапии антифосфолипидного синдрома в клинике невынашивания беременности / А. А. Агаджанова // Акушерство и гинекология. 1999. № 3. С. 6–8.
2. Алеутдина, О. С. Значение исследования системы гемостаза при неосложнённом течении беременности и прогнозировании тромбгеморрагических осложнений / О. С. Алеутдина, Л. М. Смирнова, С. Г. Брагинская // Акушерство и гинекология. 1999. № 2. С. 18–20.
3. Амонова, Ш. Ш. Гипокоагулирующая функция легких у женщин, перенесших тяжелые формы гестоза во время беременности и после родов: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Ш. Ш. Амонова; Таджик. ин-т последипл. подгот. мед. кадров. Душанбе, 2003. 30 с.
4. Баешко, А. А. Послеоперационный тромбоз глубоких вен нижних конечностей и тромбоз легочной артерии: эпидемиология, этиопатогенез, профилактика / А.А. Баешко. Москва: Триада X, 2000. 136 с.
5. Баркаган, З. С. Классификация гематогенных тромбофилий / З. С. Баркаган // Клинико-лабораторная диагностика претромбоза и тромботических состояний: науч. тр. / Лен. НИИ гематологии и переливания крови; редкол.: Л. П. Папаян [и др.]. СПб., 1991. С. 6–12.
6. Баркаган, З. С. Невынашиваемость беременности и мертворождаемость при нарушениях в системе гемостаза / З. С. Баркаган, Г. В. Сердюк // Гематология и трансфузиология. 1991. № 4. С. 3–5.
7. Бауэр, К. А. Лечение и предотвращение тромбозов эпизодов у

- больных с наследственными тромбофилиями / К. А. Бауэр // Вестник РАМН. 1997. № 1. С. 32–37.
8. Бицадзе, В. О. Патогенетическое обоснование и возможности применения низкомолекулярных гепаринов в акушерской практике / В. О. Бицадзе, А. Д. Макацария // Акушерство и гинекология. 1999. № 2. С. 37–41.
9. Бицадзе, В. О. Патогенетическое обоснование применения низкомолекулярных гепаринов у беременных с заболеваниями сердца и тромбофилией: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / В. О. Бицадзе: Моск. мед. акад. им. И. М. Сеченова. М., 2000. 24 с.
10. Борщ, В. М. Тромбофилические состояния и их клинические аспекты / В. М. Борщ, Ю. В. Киселевский, В. В. Костоусов // Мед. новости. 1998. № 10. С. 19–23.
11. Братни, Б. Р. Профилактика тромбогеморрагических осложнений у больных сердечно-сосудистой патологией при выполнении операции кесарево сечение: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Б. Р. Братни; Моск. мед. акад. им. И. М. Сеченова. М., 2003. 23 с.
12. Вашкинель, В. К. Ультраструктура и функция тромбоцитов человека / В. К. Вашкинель, М. Н. Петров. Ленинград: Наука, 1982. 88 с.
13. Высокая частота встречаемости мутации Leiden у больных с венозными тромбоэмболическими осложнениями в акушерстве и гинекологии / Н. Ю. Шполянская [и др.] [Электронный ресурс] / Рос. мед. ун-т, Ин-т биоорг. хим. им. М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, Моск. госуд. ун-т им. М.В.Ломоносова. М., 2000. Режим доступа: www.hemostas.ru/public/p13.htm. Дата доступа: 16.12.2006.
14. Гришин, В. Л. Коагулограмма в проблеме диагностики, прогнозирования и контроля за лечением плацентарной недостаточности: автореф. ... дис. д-ра мед. наук: 14. 00.46 / В. Л. Гришин; Моск. обл. НИИ акуш. и гинекол. М., 2000. 36 с.
15. Дисфункция тромбоцитов и исходы беременности при гестационном обострении хронического гломерулонефрита / Н. Л. Козловская [и др.] // Тер. архив. 1999. Т.71, № 6. С.43–45.
16. Дмитриев, В. В. Практическая коагулология / В. В. Дмитриев. Минск: Бел. наука, 2004. 544 с.
17. Доброхотова, Ю. Э. Вопросы патогенеза и терапии тромбофилических состояний у беременных с тромбоцистическими осложнениями и невынашиванием беременности / Ю. Э. Доброхотова, А. Д. Ли, Э. М. Джобава // Гинекология. Журнал для практических врачей. 2006. Т. 8, № 3. С. 16–23.
18. Зазерская, И. Е. Определение функциональной и метаболической активности тромбоцитов при позднем токсикозе беременных: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / И. Е. Зазерская; Акад мед наук СССР, НИИ ак-ва и гин. им. Д.О. Отта. Ленинград, 1991. 21 с.
19. Значение фолиевой кислоты в акушерстве и перинатологии / Ю. Э. Доброхотова [и др.] // Акушерство и гинекология. 2000. № 3. С. 3–5.
20. Иванов, Е. П. Достижения и проблемы диагностики, профилактики и лечения тромбофилий / Е. П. Иванов, Е. М. Кисель, В. В. Дмитриев // Актуальные вопросы медицины: материалы научно-практ. конф., посвящ. 70-летию Респ.

- бол.н., Минск, 2001 / ГУ «Респ. больница» гл. упр., НПЦ «Кардиология», НИИ перелив. крови; редкол.: И. Н. Гришин [и др.] Минск, 2001. С. 254–256.
21. Иванов, Е. П. Руководство по гемостазиологии/Е. П. Иванов. Минск: Беларусь, 1991.304 с.
22. Исмаилова, С. Г. Профилактика тромботических осложнений после операции кесарева сечения у больных с антифосфолипидным синдромом: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / С. Г. Исмаилова; Моск. мед. акад. имени И. М. Сеченова. М., 2002. 24 с.
23. Кашежева, А. З. Гипергомоцистеинемия в патогенезе заболеваний коронарных сосудов / А. З. Кашежева, В. С. Ефимов // Фарматека: Международный медицинский журнал. 2001. Т. 52. № 11. С. 47–49.
24. Керчелаева, С. Б. Комплексные схемы профилактики тромбоэмболических осложнений в акушерстве с использованием низкомолекулярного гепарина / С. Б. Керчелаева, Л. А. Озолия // Акушерство и гинекология. 2002. № 2. С. 28–33.
25. Кириенко, А. И. Венозные тромбоэмболические осложнения при хирургическом лечении онкологических больных / А. И. Кириенко // Хирургия. 1999. № 11. С. 48–50.
26. Киричук, В. Ф. Материалы «Круглого стола» / В. Ф. Киричук; Саратов. мед. ун-т. Саратов, 2001. С. 3–4.
27. Ковальчук, Я. Н. Оптимизация мероприятий по профилактике материнской смертности от тромбоэмболических осложнений: автореф. ... дис. канд. мед. наук: 14.00.01 / Я. Н. Ковальчук; Моск. мед. стом. инст. Иваново, 1996. 23 с.
28. Комар, С. Н. Прогнозирование риска тромботических осложнений в акушерской практике / С. Н. Комар, В. Н. Сидоренко // Весці НАН Беларусі. Сер. мед. навук. 2005. № 1. С. 64–67.
29. Кручинский, Н. Г. Маркеры тромбоцитарной активации при артериальных тромбозах / Н. Г. Кручинский, А. И. Тепляков // Неотложная помощь. Вопросы преподавания лабораторной медицины: матер. III Гродн. науч.-практ. конф. спец-в клин. лаб. д-ки, Гродно, 29–30 июня 1998 г. / МЗ РБ, Упр. охр. Здор. Гр. облисполкома, ГрГМИ, редкол.: В. Г. Колб [и др.]. Гродно, 1998. С. 12–23. (38 с.)
30. Кулаков, В. И. Применение фрагмина в послеродовом периоде с целью профилактики тромботических осложнений / В. И. Кулаков, Е. А. Чернуха, А. В. Мурашко // Вестн. Рос. ассоциации акушеров-гинекологов и неонатологов. 2000. № 4. С. 64–67.
31. Лапец, А. С. Венозные тромбозы и эмболии в акушерской и гинекологической практике / А. С. Лапец, Л. Н. Довнар, Н. Н. Иоскевич // Актуальные вопросы перинатологии: материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 60-летию Гродн. обл. клинич. род. дома, Гродно, 24–25 ноября 2005 г. / Мин. здр-я РБ, УЗ Гр. облисполк., ГрГМУ, Гр. обл. клин. род. дом; редкол.: П. В. Горелик [и др.]. Гродно, 2005. С. 197–201.
32. Лапина, И. А. Особенности метаболизма гомоцистеина у больных миомой матки: автореф. ... дис. канд. мед. наук: 14.00.01 / И. А. Лапина; Рос. гос. мед. ун-т. М., 2007. 25 с.
33. Лобачевская, Т. В. Лабораторные возможности выявления дисфункции

- тромбоцитов у женщин в III триместре беременности / Т. В. Лобачевская, Т. В. Вавилова, М. И. Кадинская // Клиническая лабораторная диагностика. 2001. № 9. С. 18.
34. Макаров, О. В. Ведение беременности и родов при венозных тромбоэмболических осложнениях / О. В. Макаров, А. И. Кириенко, Т. А. Краснова // Вестн. Рос. ассоц. акушеров-гинекологов и неонатологов. 1998. № 2. С. 115–122.
35. Макацария, А. Д. Врожденные и наследственные дефекты гемостаза, предрасполагающие к рецидивирующим тромбозам, и беременность / А. Д. Макацария, И. Г. Просвирякова // Акушерство и гинекология. 1989. № 11. С. 3–6.
36. Макаров, О. В. Профилактика тромбоэмболических осложнений в гинекологии / О. В. Макаров, Л. А. Озолина, С. Б. Керчелаева // Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2005. № 4. С. 63–71.
37. Макацария, А. Д. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе; под ред. В. Н. Кусаиновой. М.: Триада-Х, 2003. 904 с.
38. Мануччи, П. М. Клинические проявления наследственных тромбофилий / П. М. Мануччи // Вестн. РАМН. 1997. № 1. С. 29–31.
39. Мгедлишвили, Т. И. Гемореология в системе микроциркуляции: ее специфика и практическое значение / Т. И. Мгедлишвили // Тромбоз, гемостаз и реология. 2002. № 4. С. 18–24.
40. Милетич, Д. П. Патопфизиология тромбофилии / Д. П. Милетич // Вестн. РАМН. 1997. № 1 С. 9–14.
41. Момот, А. П. О возможности участия фактора XIII в формировании склонности к тромбозам у больных с различными видами тромбофилий / А. П. Момот, Н. В. Сидор // Клиническая лабораторная диагностика. 2004. № 2. С. 45–47
42. Мурашко, А. В. Тромбофилические отклонения у беременных, страдающих хронической венозной недостаточностью / А. В. Мурашко, А. В. Елизарова, А. С. Окан // Акушерство и гинекология. 2001. № 4. С. 38–39.
43. Мурашко, А. В. Хроническая венозная недостаточность и беременность: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / А. В. Мурашко; Гос. учр. науч. Центр ак-ва, гин. и перинатол. Рос. акад. мед наук. М., 2004. 48 с.
44. Мурашко, А. В. Хроническая венозная недостаточность и беременность / А. В. Мурашко, З. Х. Кумыкова // Консилиум медикум [Электронный ресурс]. Москва, 2007. Режим доступа: www.consilium-medicum.com/media/gynecolo... Дата доступа: 10.07.2007.
45. Новые аллель-специфические праймеры для обнаружения мутации Leiden в экзоне 10 гена фактора V при тромбофилиях / Е. С. Зыкова [и др.] // Биоорганическая химия. 1997. № 23. С. 205–210.
46. Оценка тромбоцитопоза с помощью автоматических анализаторов крови / С. В. Колодей [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. 2001. № 6. С. 38–41.
47. Патогенетическое обоснование использования курантила в акушерстве / В.

- М. Сидельникова [и др.] // Акушерство и гинекология. 1999. № 5. С. 14–16.
48. Первова, Т. В. Состояние тромбоцитарного звена гемостаза при неосложнённой беременности / Т. В. Первова // Акушерство и гинекология. 1984. № 10. С. 67–69.
49. Пересада, О. А. Применение надропарина кальция (Фраксипарина) для профилактики тромбоэмболических осложнений в акушерстве и гинекологии / О. А. Пересада, Н. В. Морзовик // Рецепт. 2005. № 3 (41). С. 46–51.
50. Пожилова, О. В. Профилактика тромбоэмболических осложнений у беременных с легочной гипертензией: автореф. дис.... канд. мед. наук: 14.00.01 / О. В. Пожилова; Моск. мед. акад. имени И. М. Сеченова. М., 2003. 25 с.
51. Прогнозирование тромботических осложнений при беременности / О. В. Макаров [и др.] // Вестн. Рос. ассоц. акушеров-гинекологов. 1995. Т. 1. № 2. С. 53–56.
52. Профилактика послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений: материалы Российского Консенсуса, Москва, 28 янв. 2000 г. / Ассоциация флебологов России; под ред. В. С. Савельева. М., 2000. 20 с.
53. Профилактика тромбоза глубоких вен нижних конечностей у больных хирургического профиля: метод. рекомендации / Г. П. Шорох [и др.]; под ред. С. Д. Денисова; МГМИ. Минск, 1995. 17 с.
54. Профилактика тромбоэмболических осложнений в акушерской практике / О. В. Макаров [и др.] // Рос. мед. журнал. 1998. № 1. С. 28–32.
55. Рекомендации по диагностике и лечению тромбоэмболии легочной артерии // Отчет рабочей группы Европейского общества кардиологов [Электронный ресурс]. 2000. Режим доступа: <http://medweb.aznet.org/medweb4/06.htm>. Дата доступа: 09.07.2007.
56. Роль генетических факторов в развитии тромбофилии в акушерстве и гинекологии / О. В. Макаров [и др.] // Акушерство и гинекология. 2000. № 4. С. 7–9.
57. Сидельникова, В. М. Гемостаз и беременность / В. М. Сидельникова, П. А. Кирющенко. М.: «Триада-Х», 2004. 208 с.
58. Сидельникова, В. М. Механизмы адаптации и дизадаптации гемостаза при беременности / В. М. Сидельникова, Р. Г. Шмаков. М.: Триада Х, 2004. 192 с.
59. Тромбоцитарные нарушения у беременных с хроническим гломерулонефритом и гипертонической болезнью / И. Е. Тареева [и др.] // Терапевтический архив. 1996. Т. 68. № 10. С. 52–55.
60. Тромбоэмболия ветвей легочной артерии: патофизиология, клиника, диагностика, лечение / М. В. Мельник [и др.] // Русский медицинский журнал. 2003. Т. 11, № 9. Режим доступа: <http://www.rmj.ru/sitemap.htm>. Дата доступа: 10.07.2007.
61. Тромбоэмболия легочной артерии / Респ. науч.-практ. центр «Кардиология»; под ред. С. Г. Суджаевой. Минск: ООО «Белпринт», 2004. 128 с.
62. Тромбоэмболия легочной артерии: факторы риска, диагностика, лечение / Б. М. Корнев [и др.] // Consilium-medicum [Электронный ресурс]. 2003. № 5. Режим доступа:

63. Тютрин, И. И. Функциональное состояние системы гемостаза при физиологической беременности и позднем токсикозе / И. И. Тютрин, В. В. Удут, Г. Т. Каиров // *Акушерство и гинекология*. 1988. № 7. С. 49–52.
64. Шехтман, М. М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных / М. М. Шехтман. М.: Триада X, 1999. 815 с.
65. Altman, R. Review of "Thrombosis in Clinical Practice" / R. Altman // *Thromb J*. 2005. № 3. P. 7.
66. A new approach for improving antithrombogenicity in centrifugal pump / K. Qian [et al.] // *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi*. 2003. Vol. 3, № 20. P. 534–536.
67. An unusual case of Behcet's disease presenting with postpartum ovarian iliac vein thrombosis and pulmonary embolism / S. Hammami [et al.] // *Thromb J*. 2006. № 4. P. 20.
68. Bates, S. M. How we manage venous thromboembolism during pregnancy / S. M. Bates, J. S. Ginsberg // *Blood*. 2002. Vol. 100, № 10. P. 3470–3478.
69. Biasutti, D. F. Thrombophilie und Schwangerschaft / D. F. Biasutti // *Gynakologe*. 2003. № 36. P. 974–979.
70. Blood clotting activation during normal pregnancy // P. Comeglio [et al.] // *Thromb Res*. 1996. Vol. 84, № 3. P. 199–202.
71. Comparison of six D-dimer methods in patients suspected of deep vein thrombosis / R. C. Gosselin [et al.] // *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2003. Vol. 14, № 6. P. 545–550.
72. Deep venous thrombosis in the antenatal period in a large cohort of pregnancies from western India / S. Vora [et al.] // *Thrombosis Journal*. 2007. № 5. P. 9.
73. Freund, V. Hamatologische Erkrankungen in der Schwangerschaft / V. Freund // *Gynakologe*. 2004. № 37. P. 392–400.
74. Genetic and Plasma Markers of Venous Thromboembolism in Patients with High Grade Glioma / L. Francesca [et al.] // *Clinical Cancer Research*. 2004. Vol. 10. 1312–1317.
75. Hemostasis activation in patients undergoing brain tumor surgery / T. C. Vukovich [et al.] // *Neurosurg*. 1997. Vol. 87, № 4. P. 508–511.
76. James, A. H. Thrombophilia in Pregnancy: Maternal and Fetal Implications / A. H. James, L. R. Brancazio, L. O. Thomas // *Current Women's Health Reviews*. 2006. Vol. 2, № 1. P. 51–59.
77. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C / R. M. Bertina [et al.] // *Nature*. 1994. № 369. P. 64–67.
78. Prothrombin and Factor V Mutations in Women with a History of Thrombosis during Pregnancy and the Puerperium / A. Gerhardt [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. 2000. Vol. 342, № 6. P. 374–380.
79. Rosendaal, F. R. Venous Thrombosis: The Role of Genes, Environment, and Behavior / F. R. Rosendaal // *The American Society of Hematology [Electronic resource]*. 2005. Mode of access: www.asheducationbook.org/cgi/content/ful. Date of access: 12.07.2007.
80. Safety of Withholding Heparin in Pregnant Women with a History of Venous Thromboembolism / P. Brill-Edwards [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. Vol. 343, № 20. P. 1439–1444.

81. Schreiber, D. Deep Venous Thrombosis and Thrombophlebitis / D. Schreiber // *Medicine from WebMD* [Electronic resource]. 2005. Mode of access: <http://www.emedicine.com/emerg/topic122.htm>. Date of access: 12.07.2007.
82. Severe preeclampsia in antithrombin III deficiency with no history of venous thromboembolism / L. Gammara [et al] // *Jnephrol*. 2001. Vol. 14. P. 312–315.
83. Sibai, B. M. Thrombophilias and Adverse Outcomes of Pregnancy – What Should a Clinician Do? / B. M. Sibai // *The New England Journal of Medicine*. Vol. 340, № 1. P. 50–52.
84. Skajaa, K. Troembemboliske lidelser og graviditet / K. Skajaa [Electronic resource]. 2006. Mode of access: <http://www.dsog.dk/files/tromboemboliske-lidelser.htm>. Date of access: 11.07.2007.
85. The Challenge of Thrombophilia in Maternal – Fetal Medicine / I. A. Greer [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. 2000. Vol. 342, № 6. P. 424–425.
86. The G1691 → A mutation of factor V, but not the G20210 → A mutation of factor II or the C677 → T mutation of methylenetetrahydrofolate reductase genes, is associated with venous thrombosis in patients with lupus anticoagulants / M. Galli [et al.] // *British Journal of Haematology*. 2000. Vol. 108, № 4. P. 865–870.
87. Toglia, R. M. Venous Thromboembolism during Pregnancy / R. M. Toglia, J. G. Weg // *The New England Journal of Medicine*. 1996. Vol. 335, № 2. P. 108–114.
88. Use of Selective Factor V Leiden Screening in Pregnancy to Identify Candidates for Anticoagulants / G. Pelle [et al.] // *Obstetrics & Gynecology*. 2002. Vol. 100. P. 332–336.
89. Venous thromboembolic diseases associated with uterine myomas diagnosed before hysterectomy: a report of two cases / H. Tanaka [et al.] // *J Obstet Gynaecol Res*. 2002. Vol. 28. № 6. P. 300–303.
90. Ackermann, S. Standard der perioperativen Thromboseprophylaxe in der Gynakologie und Geburtshilfe / S. Ackermann, M.W. Beckmann // *Gynakologe*. 2002. № 35. P. 1194–1200.