



**ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
КОСТРОМСКОЙ ОБЛАСТИ**

ПРИКАЗ

от 10.12 2018г.

№ 669

О внедрении
клинических рекомендаций

С целью повышения качества медицинской помощи беременным женщинам и роженицам, снижения перинатальной и материнской смертности в медицинских организациях Костромской области

ПРИКАЗЫВАЮ:

1. Главным врачам медицинских организаций Костромской области, имеющим в своем составе акушерско-гинекологические кабинеты, женские консультации, акушерские стационары и гинекологические отделения, внедрить в практику работы клинические рекомендации (протокол лечения) «Анестезия и интенсивная терапия у пациенток, получающих антикоагулянты для профилактики и лечения венозных тромбозных осложнений в акушерстве».
2. Директору ОГБУЗ «Костромская областная клиническая больница им. Королева Е.И.» Дуботолкину В.А. включить клинические рекомендации в организационную работу по повышению квалификации специалистов с высшим медицинским образованием по специальности «Акушерство и гинекология».
3. Директору ОГБПОУ «Костромской областной медицинской колледж имени Героя Советского Союза С.А. Богомолова» Куликовой Н.В. внедрить клинические рекомендации в учебный процесс повышения квалификации специалистов со средним медицинским образованием по специальности «Акушерство и гинекология».
4. Директору ОГБУЗ «МИАЦ» Майорову А.А. разместить в соответствующем разделе на сайте департамента здравоохранения Костромской области утвержденные клинические рекомендации (протокол лечения).
5. Контроль за исполнением приказа возложить на заместителя директора департамента здравоохранения Костромской области по лечебно-профилактической работе Стрелец В.Г.
6. Приказ вступает в силу с момента его подписания.

Исполняющий обязанности
директора департамента

Д.В.Новиков

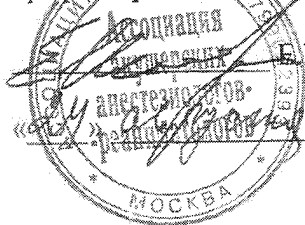
СОГЛАСОВАНО:

Главный внештатный специалист Министерства
здравоохранения Российской Федерации
по акушерству и гинекологии, академик РАН,
профессор

«14»



Президент Ассоциации акушерских
анестезиологов-реаниматологов,
профессор



Е.М. Шифман

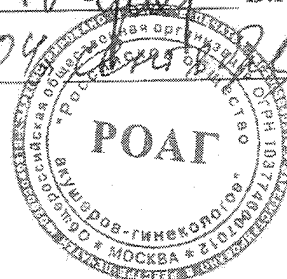
2018 г.

УТВЕРЖДАЮ:

Президент Российского общества
акушеров-гинекологов,
академик РАН, профессор

В.Н. Серов

«04»



2018 г.

**АНЕСТЕЗИЯ И ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОК,
ПОЛУЧАЮЩИХ АНТИКОАГУЛЯНТЫ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ
И ЛЕЧЕНИЯ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ
ОСЛОЖНЕНИЙ В АКУШЕРСТВЕ**

Клинические рекомендации (протокол лечения)

Москва 2018

**Анестезия и интенсивная терапия у пациенток, получающих
антикоагулянты для профилактики
и лечения венозных тромбозмболических осложнений
в акушерстве**

МКБ 10: D68.3, Y44.2, Y88, O22 (022.0-022.9), I26

Год утверждения клинических рекомендаций: 2018 г.

Пересмотр каждые 3 года

Профессиональные ассоциации:

- Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов»
- Российская общественная организация «Ассоциация акушерских анестезиологов-реаниматологов»
- Общероссийская общественная организация «Российское общество акушеров-гинекологов»

Утверждены:

Решением Российской общественной организации «Ассоциация акушерских анестезиологов-реаниматологов» 24 августа 2018 г.

Решением Президиума правления общероссийской общественной организации «Российское общество акушеров-гинекологов» 04 сентября 2018 г.

Решением Президиума общероссийской общественной организации анестезиологов-реаниматологов «Федерация анестезиологов и реаниматологов» 18 октября 2018 г.

Рассмотрены и рекомендованы к утверждению:

Профильной комиссией Минздрава России по анестезиологии и реаниматологии и Профильной комиссией Минздрава России по акушерству и гинекологии на заседании 29 ноября 2018 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	5
1. Краткая информация.....	5
1.1. Определение.....	5
1.2. Этиология и патогенез.....	5
1.3. Эпидемиология.....	7
1.4. Кодирование по МКБ 10.....	7
1.5. Классификация.....	8
2. Диагностика.....	9
2.1. Жалобы и анамнез.....	9
2.2. Физикальное обследование.....	14
2.3. Лабораторная диагностика.....	14
2.4. Инструментальная диагностика.....	15
3. Лечение.....	16
3.1. Консервативное лечение.....	16
3.2. Хирургическое лечение.....	18
4. Дополнительная информация, влияющая на исход заболевания/ синдрома.....	18
Приложение А1. Состав рабочей группы.....	20
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций...	22
Приложение А3. Связанные документы.....	23
Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента.....	24
Приложение В. Информация для пациента.....	28
Приложение Г.....	29
Список литературы.....	36

Ключевые слова: антикоагулянты, дезагреганты, беременность, родоразрешение, нейроаксиальная анестезия, послеродовый период

Список сокращений

ЛПУ	- Лечебно-профилактическое учреждение
ФАР	- Федерация анестезиологов-реаниматологов
РКИ	- Рандомизированные контролируемые исследования
СЗП	- Свежезамороженная плазма
ВТЭО	- Венозные тромбозмболические осложнения
НГ	- Нефракционированный гепарин
НМГ	- Низкомолекулярный гепарин
МНО	- Международное нормализованное отношение
АПТВ	- Активированное парциальное тромбопластиновое время
КФ	- Клубочковая фильтрация
FVL	- Фактор Лейдена
ИМТ	- Индекс массы тела
ВЭ	- Вакуум-экстракция
СКВ	- Системная красная волчанка
ТЭЛА	- Тромбоземболия легочной артерии
ТГВ	- Тромбоз глубоких вен
СГЯ	- Синдром гиперстимуляции яичников
ВРТ	- Вспомогательные репродуктивные технологии
RCOG	- Royal College of Obstetricians and Gynecologists
ACOG	- American College of Obstetricians and Gynecologists
ACCP	- American College of Chest Physicians

Термины и определения

Тромбоз (новолат. thrombōsis — свёртывание от др.-греч. θρόμβος — «сгусток») — прижизненное формирование внутри кровеносных сосудов свертков крови, препятствующих свободному потоку крови по кровеносной системе;

Тромбофилия — это патологическое состояние, характеризующееся нарушением системы свёртываемости крови, при котором увеличивается риск развития тромбоза;

Тромбоз глубоких вен (ТГВ) — патологическое состояние, характеризующееся образованием тромбов в глубоких венах, чаще всего нижних конечностей;

Тромбоэмболия — острая закупорка (эмболия) кровеносного сосуда тромбом, оторвавшимся от места своего образования (на стенке сердца, сосуда) и попавшим в циркулирующую кровь. В результате тромбоэмболии кровотока в сосуде прекращается, возникает ишемия ткани в бассейне окклюзированного сосуда, часто завершающаяся ишемическим инфарктом;

Тромбоэмболия лёгочной артерии (ТЭЛА) — закупорка лёгочной артерии или её ветвей тромбами, которые образуются чаще в крупных венах нижних конечностей или таза (эмболия);

Антитромбический агент — препарат, который снижает образование тромбов.

1. Краткая информация

1.1. Определение

Профилактика и лечение осложнений при инвазивных процедурах (операциях) и нейроаксиальной анестезии у пациенток, получающих антикоагулянты и дезагреганты для профилактики и лечения венозных тромбоэмболических осложнений в акушерстве.

1.2. Этиология и патогенез

В настоящее время круг пациенток, получающих дезагреганты и антикоагулянты во время беременности и послеродовом периоде, значительно расширился, и это связано с успехами вынашивания беременности женщинами с различными соматическими заболеваниями, генетическими и приобретенными тромбофилиями [1, 2, 3, 4, 5, 6].

Одни пациентки получают препараты, снижающие свертывающий потенциал крови до наступления беременности в связи с перенесенными артериальными или венозными тромбозами, другие — для профилактики невынашивания беременности на ранних сроках, третьи — для профилактики

и лечения тромбозов уже во время беременности и в послеродовом периоде. Спектр антикоагулянтов постоянно растет, уже широко используются новые пероральные антикоагулянты, тромболитики, дезагреганты, расширяются показания к применению низкомолекулярных гепаринов (НМГ) в акушерстве [2, 7, 8, 9, 10].

Активно изучается проблема генетических тромбофилий и их роль в репродуктивной медицине и плацентоопосредованной патологии, что также ведет к расширению показаний для применения антикоагулянтов в акушерстве, несмотря на отсутствие доказательств эффективности [11, 12, 13, 14, 15, 16].

На этом фоне неизбежно встает вопрос о безопасности применения препаратов, снижающих свертывающий потенциал крови в акушерстве, и, в первую очередь, это касается геморрагических осложнений, включая и спинальную, и эпидуральную гематомы [17, 18, 19, 20].

Анестезиолог-реаниматолог может столкнуться с пациенткой, принимающей дезагреганты и/или антикоагулянты на любом этапе – от вспомогательных репродуктивных технологий до родоразрешения, – и должен знать особенности применения этих препаратов во время беременности: как безопасно провести анестезиологическое пособие и как продолжить адекватную терапию в послеродовом периоде.

С точки зрения безопасности пациентки особое значение имеют показания к применению гепарина и НМГ во время беременности, особенно перед родоразрешением для профилактики и лечения ВТЭО [17, 19, 21, 22, 23].

Факторы риска развития эпидуральной / спинальной гематомы [24, 25, 26, 27]

Факторы пациента:

- Женский пол;
- увеличение возраста;
- анкилозирующий спондилоартрит или спинальный стеноз;
- почечная недостаточность.

Факторы, связанные с техникой анестезии:

- Травматичная пункция / катетеризация;
- эпидуральная (по сравнению со спинальной) техника анестезии;
- сохранение эпидурального катетера во время использования антикоагулянтов.

Факторы, связанные с введением антикоагулянтов:

- Непосредственно предоперационное (или во время операции) введение антикоагулянтов
- Раннее начало введения антикоагулянтов
- Сопутствующее использование дезагрегантов или комбинация антикоагулянтов
- Введение антикоагулянтов дважды в сутки

1.3. Эпидемиология

Значительное увеличение частоты применения антикоагулянтов в акушерстве связано с тем, что венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) являются важной причиной материнской заболеваемости и смертности (0,8-4,7 на 100000 рожденных живыми) и относительный риск возникновения ВТЭО в 5 раз выше у беременных, чем у небеременных женщин аналогичного возраста. Частота случаев ВТЭО, ассоциированных с беременностью, составляет от 1:500 до 1:1000 беременностей [28, 29, 30].

В Российской Федерации отмечается рост показателя материнской смертности от ТЭЛА от 0,51 на 100000 рожденных живыми в 2014 г. до 0,64 в 2016 г. Точные данные о случаях ВТЭО во время беременности в России в целом отсутствуют.

Частота эпидуральной гематомы при нейроаксиальной анестезии в акушерстве составляет в среднем 1:200000 – 1:250000 [17, 19, 31] и значительно чаще встречается при пункции и катетеризации эпидурального пространства, а также при удалении катетера из эпидурального пространства. В подавляющем большинстве случаев (более 80%) развитие эпидуральной гематомы связано с нарушениями в системе гемостаза, в том числе и на фоне приема дезагрегантов и/или антикоагулянтов.

1.4. Кодирование по МКБ 10

D68.3 Геморрагические нарушения, обусловленные циркулирующими в крови антикоагулянтами

Y40-Y59 Лекарственные средства, медикаменты и биологические вещества, являющиеся причиной неблагоприятных реакций при терапевтическом применении

Y44.2 Антикоагулянты

Y44.3 Антагонисты антикоагулянтов, витамин К и другие коагулянты

Y44.4 Противотромбические препараты (ингибиторы агрегации тромбоцитов)

У44.5 Тромболитические препараты**У88 Последствия терапевтических и хирургических вмешательств как внешних причин заболеваемости и смертности**

У88.0 Последствия неблагоприятного воздействия лекарственных средств, медикаментов и биологических веществ, примененных в терапевтических целях

У88.1 Последствия случайного нанесения вреда пациенту во время выполнения хирургических и терапевтических процедур

У88.2 Последствия несчастных случаев, связанных с применением медицинского оборудования в диагностических и терапевтических целях

У88.3 Последствия хирургических и терапевтических процедур как причин аномальной реакции или позднего осложнения у пациента без упоминания о случайном нанесении ему вреда во время их выполнения

О22 Венозные осложнения во время беременности

О22.0 Варикозное расширение вен нижних конечностей во время беременности

О22.1 Варикозное расширение вен половых органов во время беременности

О22.2 Поверхностный тромбофлебит во время беременности

О22.3 Глубокий флеботромбоз во время беременности

О22.4 Геморрой во время беременности

О22.5 Тромбоз церебральных вен во время беременности

О22.8 Другие венозные осложнения во время беременности

О22.9 Венозное осложнение во время беременности неуточненное

I26 Легочная эмболия

Включено: легочный(-ая) (артерии) (вены):

- инфаркт
- тромбоз
- тромбоэмболия

1.5. Классификация

Осложнения, связанные с нейроаксиальной анестезией при применении дезагрегантов и /или антикоагулянтов [22, 24, 32, 33], можно разделить на следующие:

1. Геморрагические:

- Интрамедуллярное кровоизлияние (hematomyelia)
- Субарахноидальное кровоизлияние (САК)
- Субдуральное кровоизлияние
- Эпидуральное кровоизлияние

– Другая локализация (внутрибрюшное, маточное и др.)

2. Аллергические (гепарин-индуцированная тромбоцитопения)

2. Диагностика

2.1. Жалобы и анамнез

Анестезиолог-реаниматолог и акушер-гинеколог уже при сборе анамнеза обязаны выявить у пациентки факт известного наследственного дефекта в системе гемостаза (дефицит отдельных факторов свертывания крови, болезнь Виллебранда и др.). Следует обязательно установить, есть ли в анамнезе эпизоды повышенной кровоточивости, образования гематом, геморрагической сыпи, особенно возникающих без очевидных причин (травма). Необходимо установить факт использования пациенткой препаратов, снижающих свертывающий потенциал крови (антикоагулянты, дезагреганты) и определить степень безопасности в отношении геморрагических осложнений во время любой инвазивной процедуры (операции) и/или нейроаксиальной анальгезии/анестезии.

Назначение антикоагулянтов во время беременности основано на оценке риска венозных тромбэмболических осложнений (Приложение Г1-Г6) и, соответственно, анестезиолог-реаниматолог должен знать эти особенности. Оценка риска ВТЭО во время беременности проводится акушером-гинекологом (возможно привлечение гематолога и сосудистого хирурга):

- До беременности (выявление факторов риска, диагностика тромбофилии, учет пациенток постоянно принимающих антикоагулянты или дезагреганты (протезированные клапаны сердца, сосудистые протезы, после перенесенных артериальных или венозных тромбозов). Выявление тромбозов у родственников первого и второго поколений (по глубине до 60 лет);

- При наступлении беременности (в первом триместре развивается до 40-50% эпизодов ВТЭО, 2/3 фатальных ТЭЛА). Если не была проведена ранее, проводится оценка факторов риска, и в случае решения вопроса о необходимости фармакологической тромбопрофилактики, НМГ назначаются и применяются в течение всей беременности и не менее 6 недель в послеродовом периоде;

- При госпитализациях в стационар;

- Перед родоразрешением;

- В послеродовом периоде.

Оценка факторов риска ВТЭО должна проводиться на всех этапах (при подготовке к беременности, на ранних сроках, перед родоразрешением)

и в послеродовом периоде (уровень А-I) [2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9].

Анестезиолог-реаниматолог обязан оценить риск ВТЭО (низкий, умеренный и высокий) и зафиксировать его в истории болезни с указанием проведенных мероприятий (уровень В-IIIa) [1, 4, 5, 8, 19, 34, 35]:

- При любых инвазивных процедурах (операциях) при подготовке к беременности (особенно в программах ВРТ);

- На любом этапе беременности в случае проведения анестезиологического пособия при акушерских и неакушерских манипуляциях и процедурах;

- При поступлении беременных женщин в отделение анестезиологии и реанимации любой медицинской организации для проведения интенсивной терапии в связи с акушерской или соматической патологией;

- До и после оперативного родоразрешения.

Профилактика ВТЭО препаратами гепарина (НМГ) проводится после всех операций операции кесарева сечения при отсутствии противопоказаний, за исключением плановых операций у пациенток низкого риска (уровень А-IIIa) [3,5,8]

При решении вопроса о применении фармакологической тромбопрофилактики (гепарин, НМГ) после операции кесарева сечения врач анестезиолог-реаниматолог и врач акушер-гинеколог должны учитывать, что, безусловно, не все пациентки нуждаются в применении гепарина (НМГ) для тромбопрофилактики ВТЭО, но выделить пациентку низкой группы риска – а это менее 2-х факторов риска – чрезвычайно сложно (Приложения Г 4, Г 5, рис. 4).

Необходимо помнить: операция кесарева сечения уже является фактором риска, в 4 раза повышающим вероятность ВТЭО по сравнению с вагинальными родами [8]. В истории родов для каждой пациентки должен быть обоснован персонализированный выбор метода тромбопрофилактики.

Традиционные параметры коагулограммы (тромбоциты, фибриноген, МНО, АПТВ, продукты паракоагуляции) не имеют информационной ценности в отношении прогнозирования развития тромбоза и могут служить только для оценки эффективности проводимой терапии антикоагулянтами (варфарин – МНО, гепарин – АПТВ, НМГ – анти Ха активность), а в ряде случаев – при выявлении гипокоагуляции и противопоказаниях для применения антикоагулянтов.

Вопрос о том, кто из пациенток должен получать фармакологическую тромбопрофилактику (гепарин, НМГ) во время беременности требует тщательного анализа реального риска венозных тромбозных осложнений, акушерской ситуации, риска развития геморрагических осложнений (средняя частота развития 0,43 - 1,8%) и наличия противопоказаний к их применению [7, 8, 9, 34, 35, 36, 37, 38].

Во время беременности применение гепарина (НМГ) имеет высокий уровень доказательности (табл. 1) только в следующих ситуациях:

– Применение антикоагулянтов до беременности (протезированные клапаны сердца, тромбофилии, перенесенные ТГВ, ТЭЛА, инфаркт миокарда, ишемический инсульт)

– Развитие ТГВ, ТЭЛА во время беременности

– Тромбофилии с высоким риском тромбоза [11, 28, 39, 40]:

• Врожденный и приобретенный дефицит антитромбина III

• Комбинация гетерозиготной мутации протромбина G20210A и фактора V Лейдена

• Гомозиготная мутация фактора V Лейдена

• Гомозиготная мутация протромбина G20210A

• Антифосфолипидный синдром

При наличии показаний для назначения антикоагулянтов во время беременности НМГ применяются в течение всей беременности и в послеродовом периоде, отдельными курсами НМГ не проводятся. Профилактические дозы гепарина (НМГ) представлены в Табл. 2. Следует избегать назначения надропарина в профилактических дозах в I триместре беременности и в терапевтических дозах во время всей беременности (из актуальной инструкции для надропарина (П N015872/01–25.01.18)).

Таблица 1

**Обоснованность применения гепарина и низкомолекулярных гепаринов
во время беременности**

Препарат	Руководства	Доказательность
Гепарин	American College of Obstetricians and Gynecologists. (ACOG, 2011), Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG, 2009, 2010,2015); American College of Chest Physicians (ACCP,2008, 2012), Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC), 2014, American Heart Association (AHA, 2014)	Уровень А-I
Эноксапарин	American College of Obstetricians and Gynecologists. (ACOG, 2011), Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG, 2009, 2010,2015); American College of Chest Physicians (ACCP,2008, 2012), Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC), 2014, American Heart Association (AHA, 2014)	Уровень А-I
Далтепарин	American College of Obstetricians and Gynecologists. (ACOG, 2011), Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG, 2009, 2010); American College of Chest Physicians (ACCP,2008, 2012), Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC), 2014, American Heart Association (AHA, 2014)	Уровень А-I
Надропарин	Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC), 2014	Уровень А-I

Профилактические дозы нефракционированного гепарина и НМГ

Препарат	Профилактические дозы
Нефракционированный гепарин	5000 ЕД подкожно через 8-12 ч
Эноксапарин (клексан)	40 мг 1 раз в сутки
Далтепарин (фрагмин)	2500–5000 МЕ 1–2 раза /сут
Надропарин (фраксипарин)	0,3–0,6 мл (2850–5700 МЕ) 1 раз /сут

При назначении антикоагулянтов во время беременности следует учитывать особенности дозирования: введение понятия «промежуточные дозы (табл. 3)», что связано со следующими особенностями [19]:

- Увеличение объема распределения
- Увеличение скорости клубочковой фильтрации
- Больше связывание гепарина с белками плазмы
- У гепаринов более короткий период полужизни
- Более низкие пиковые концентрации в плазме

Дозы гепарина и низкомолекулярных гепаринов в зависимости от массы тела представлены в табл. 3,4.

Таблица 3

Профилактические дозы НМГ в зависимости от массы тела [8, 36]

Вес	Доза эноксапарина	Доза далтепарина	Доза надропарина
Менее 50	20 мг	2500 ЕД	2850 ЕД
51-90	40 мг	5000 ЕД	3800 ЕД
91-130	60 мг	7500 ЕД	5700 ЕД
130-170	80 мг	10000 ЕД	7600 ЕД
Более 170	0,6 мг/кг/сутки	75 ЕД/кг/сутки	42 ЕД/кг/сутки
Промежуточная доза (при весе 50-90 кг)	40 мг 2 раза в сутки	5000 ЕД 2 раза в сутки	3800 ЕД 2 раза в сутки
Лечебная доза	1,0 мг/кг 2 раза в сутки – во время беременности 1,5 мг/кг в сутки – после родов	100 ЕД/кг 2 раза в сутки 200 ЕД/кг в сутки после родов	86 ЕД/кг 2 раза в сутки

Таблица 4

Лечебные дозы нефракционированного гепарина

Препарат	Лечебная доза
Нефракционированный гепарин в/в	Старт: 80 ЕД/кг или 5000 ЕД поддерживающая доза: 18 ЕД/кг/ч
Нефракционированный гепарин подкожно	Старт: в/в болюс 5000 ЕД, поддерживающая доза: 17500-18000 ЕД, или 250 ЕД/кг п/к через 12 ч

• Согласно инструкции к препаратам, во время беременности можно использовать гепарин (НМГ). В отдельных ситуациях (протезированные клапаны сердца) по согласованию с кардиологом допустимо применение варфарина в условиях информированного согласия пациентки в соответствии с инструкцией к препарату. Все остальные дезагреганты и антикоагулянты противопоказаны! (уровень А-І).

• Во время грудного вскармливания разрешено применение гепарина (НМГ– далтепарин и надропарин) и антагонистов витамина К (варфарин).

Все остальные дезагреганты и антикоагулянты противопоказаны! (уровень А-I).

При назначении варфарина и ацетилсалициловой кислоты во время беременности в связи с заболеваниями сердечно-сосудистой системы необходимо информированное согласие пациентки!

Из актуальной инструкции для препарата «Клексан» (эноксапарина натрия) (П №014462/01-20.03.18): «...после родов кормящим женщинам, получающим Клексан, следует рекомендовать прервать грудное вскармливание».

Из актуальной инструкции для далтепарина (П №014647/01-12.04.17): «...вероятность абсорбции низкомолекулярного гепарина при приеме внутрь с молоком матери очень мала, клиническое влияние небольшой антикоагулянтной активности на новорожденного неизвестно. Следует соблюдать осторожность при применении далтепарина натрия у кормящих матерей».

Из актуальной инструкции для надропарина (П №015872/01-25.01.18): «В настоящее время имеются лишь ограниченные данные по выделению надропарина в грудное молоко, хотя всасывание надропарина у новорожденного маловероятно. В связи с этим применение надропарина в период грудного вскармливания не противопоказано».

2.2. Физикальное обследование

При обследовании необходимо выявить наличие геморрагического синдрома: подкожных гематом, петехиальной сыпи, повышенной кровоточивости в местах инъекций и/или других повреждений. После проведенной нейроаксиальной анестезии следует контролировать время восстановления двигательной активности в нижних конечностях и при задержке более 3 часов – организовать консультацию врача невролога и решить вопрос с проведением компьютерной или магнитно-резонансной томографии [41].

2.3. Лабораторная диагностика

Анестезиолог-реаниматолог перед проведением анестезии должен обязательно оценить наличие исходной гипокоагуляции, связанной

с врожденным или приобретенным дефицитом факторов свертывания крови и тромбоцитопенией.

Нейроаксиальные методы анальгезии/анестезии противопоказаны (уровень А-Г) [22, 42, 43, 44, 45]:

– При количестве тромбоцитов менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$ – при катетеризации эпидурального пространства, менее $70 \cdot 10^9/\text{л}$ – при пункции субарахноидального пространства

- При увеличении значения МНО более 1,5
- При увеличении АПТВ в 1,5 раза больше нормы
- При концентрации фибриногена менее 1,0 г/л.
- При гипокоагуляции на тромбоэластограмме

Для контроля за эффективностью и безопасностью применения антикоагулянтов используются следующие лабораторные тесты [46, 47, 48, 49, 50, 51]:

- Определение активированного парциального (частичного) тромбопластинового времени (АПТВ, АЧТВ, аРРТ) – оценка эффективности применения нефракционированного гепарина
- Определение анти-Ха активности – оценка эффективности применения низкомолекулярного гепарина
- Определение международного нормализованного отношения (МНО, INR) – оценка эффективности терапии антагонистами витамина К (варфарин)
- Уровень D-димера для дифференциальной диагностики венозного тромбоза и другой патологии при низкой клинической вероятности
- Определение количества тромбоцитов – контроль развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении

2.4. Инструментальная диагностика

- Определение вязкоэластических свойств сгустка крови: тромбоэластография (ТЭГ), тромбоэластометрия (ROTEM) [52, 53]
- Ультразвуковое исследование при подозрении на внутрибрюшное кровотечение
- Ультразвуковое исследование и/или магнитно-резонансная томография при подозрении на эпидуральную гематому [54]
- Люмбальная пункция и исследование ликвора при подозрении на субарахноидальное кровоизлияние [71]

3. Лечение

3.1. Консервативное лечение

Нейроаксиальные методы анальгезии/анестезии среди других методов регионарной анестезии относятся к самому высокому классу риска по развитию геморрагических осложнений (эпидуральная гематома) [1, 22, 42].

Этот риск значительно возрастает при сходной гипокоагуляции, которая может быть связана либо с приемом антикоагулянтов и дезагрегантов [38, 40, 55], либо с тромбоцитопенией и/или дефицитом факторов свертывания крови.

В первую очередь это касается временных интервалов от момента последнего приема/введения препарата до времени начала операции, родов или нейроаксиальной анальгезии/анестезии (табл. 5).

В случае плановой инвазивной манипуляции/операции для инактивации действия антикоагулянтов и дезагрегантов необходимо тщательно выдерживать временные интервалы (табл. 1) (уровень А-I) [17, 19, 21, 22, 23, 40, 56, 57, 58].

При использовании катетеризации эпидурального пространства обязательно контролировать время введения препарата и время удаления катетера (табл. 5).

Таблица 5

Основные принципы проведения регионарной анестезии и применения дезагрегантов и антикоагулянтов в акушерстве*

Препараты	Доза	Отмена до операции	Начало после операции/ удаления катетера	Удаление катетера после приема/введения препарата
Нефракционированный гепарин	Проф. п/к	4 ч	4 ч	4 ч
	в/в	4 ч	4 ч	4 ч
	Леч.	6 ч	6 ч	6 ч
Низкомолекулярный гепарин	Проф.	12 ч	12 ч	10-12 ч
	Леч.	24 ч	24 ч	24 ч
Варфарин		5 суток	1 сутки	При МНО < 1,3
Аспирин	Можно не отменять			
Нестероидные противовоспалительные анальгетики	Можно не отменять			

* – в акушерстве можно использовать только гепарин и НМГ. Варфарин и дезагреганты следует применять во время беременности в соответствии с инструкцией только при информированном согласии пациентки и специальных абсолютных показаниях, связанных с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы. При грудном вскармливании противопоказан только эноксапарин, другие НМГ (далтепарин и надропарин) и варфарин не противопоказаны.

При экстренной ситуации обязательно инактивировать эффект антикоагулянтов следующими методами (табл. 6) [22, 40, 57, 58, 59].

Таблица 6

Методы инактивации антикоагулянтов и дезагрегантов в экстренной ситуации

Препараты	Методы инактивации в экстренной ситуации
Нефракционированный гепарин	Протамина сульфат (100 ЕД гепарина инактивируется 1 мг протамина сульфата). Максимальная доза 50 мг внутривенно
Низкомолекулярный гепарин	Протамина сульфат инактивирует 60% активности (анти-Ха) НМГ и может использоваться для этой цели. При кровотечении на фоне НМГ показаны СЗП и фактор VIIa
Антагонисты витамина К – варфарин	Концентрат протромбинового комплекса, а при его отсутствии – СЗП 10-15 мл/кг. Витамин К
Дезагреганты (ацетилсалициловая кислота, тиеноперидины, ингибиторы гликопротеидов IIb-IIIa)	У всех групп дезагрегантов специфических ингибиторов нет и уменьшить эффект можно только экстренной трансфузией тромбоцитов, при невозможности применить неспецифическую терапию – СЗП, фактор VIIa
Ингибиторы Ха фактора (фондапаринукс, ривароксбан, апиксабан)	Прямых антагонистов нет. Неспецифическая нейтрализация эффекта СЗП, фактор VIIa, концентрат протромбинового комплекса андексанет
Прямые ингибиторы тромбина (дибигатран, аргатробан)	Прямых антагонистов нет. Неспецифическая нейтрализация эффекта: гемодиализ, СЗП, фактор VIIa, концентрат протромбинового комплекса. Идаруцизумаб. Транексам
Тромболитики	Антифибринолитики (апротинин, транексамовая и аминокaproновая кислота)

Противопоказания к применению антикоагулянтов во время беременности [19, 38, 40, 55, 56]:

– Врожденная или приобретенная коагулопатия с повышенной кровоточивостью

– Активное кровотечение во время беременности или после родов

– Высокий риск кровотечения (предлежание, вращение плаценты)

– Тромбоцитопения (менее $75 \cdot 10^9$)

– Геморрагический инсульт в пределах 4-х недель

– Тяжелая почечная недостаточность (КФ менее 30 мл/мин/1,73 м²)

– Тяжелые заболевания печени (увеличение МНО, варикозное расширение вен пищевода)

– Неконтролируемая артериальная гипертензия (более 200/120 мм рт. ст.)

– При наличии факторов риска ВТЭО и противопоказаниях к применению антикоагулянтов в обязательном порядке проводится нефармакологическая (механическая) тромбопрофилактика (уровень А-I) [4,5, 60]

– В качестве нефармакологической тромбопрофилактики используется эластическая компрессия нижних конечностей (только чулки) [4] у пациенток, имеющих умеренные или высокие факторы риска ВТЭО (уровень В-IIa)

Перемежающая компрессия нижних конечностей используется у неподвижных пациенток (интраоперационно, проведение ИВЛ и т.д.).

– Не рекомендуется применение нефармакологической тромбопрофилактики у пациенток без факторов риска ВТЭО (уровень В-I) [4].

3.2. Хирургическое лечение

Хирургическое лечение спинальной/эпидуральной гематомы направлено, в первую очередь, на устранение декомпрессии и устранение неврологического дефицита. Наиболее благоприятные результаты отмечены при хирургическом вмешательстве в сроке до 12 часов от первых признаков моторной дисфункции, при сроке более 24 часов неврологическое восстановление происходит значительно реже [25, 61].

4. Дополнительная информация, влияющая на исход заболевания/синдрома

Изменения в системе гемостаза при физиологически протекающей беременности в виде гиперкоагуляции необходимы для адекватной остановки кровотечения в третьем периоде родов наряду с механизмом сокращения матки и являются нормой беременности (Приложение Г 7). При отсутствии абсолютных показаний (в связи с соматическими заболеваниями) эти изменения в виде гиперкоагуляции не являются основанием для применения антикоагулянтов и дезагрегантов [62, 63, 64, 65, 66, 67].

Антагонисты витамина К (варфарин) могут быть назначены во время беременности только в сроке от 13 до 34 недель в дозе не более 5 мг/сутки и только у пациенток с протезированными клапанами сердца [38, 68, 69].

Антагонисты витамина К (варфарин) безопасны в послеродовом периоде у кормящих матерей и при необходимости могут быть назначены уже с первых часов/суток после родоразрешения беременности [19, 38, 40, 56].

Этой же категории пациенток (с артериальным тромбозом в анамнезе) во время беременности может быть назначена ацетилсалициловая кислота (аспирин) для вторичной профилактики в дозе не более 75 мг/сутки [70]. При назначении заведомо тератогенных и небезопасных препаратов по жизненным показаниям необходимо получить письменное информированное согласие пациентки.

При умеренном и высоком риске венозных тромбоэмболических осложнений и наличии противопоказаний для применения антикоагулянтов обязательно используются методы механической (эластическая компрессия) тромбопрофилактики. Этот вопрос согласованно решается акушером-гинекологом и сосудистым хирургом. В случае длительной иммобилизации пациентки показана перемежающаяся компрессия нижних конечностей.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1	Проведена оценка риска ВТЭО на всех этапах беременности и послеродового периода Да/нет	A	I
2	Проведена профилактика ВТЭО препаратами гепарина (НМГ) проводится после всех операций операции кесарево сечение при отсутствии противопоказаний, за исключением плановых операций у пациенток низкого риска Да/нет	A	IIa
3	Проведена профилактика ВТЭО препаратами гепарина (НМГ) у пациенток умеренного риска после операции кесарева сечения в течение 10 суток Да/нет	A	I
4	Проведена профилактика ВТЭО препаратами гепарина (НМГ) у пациенток высокого риска после операции кесарева сечения в течение 6 недель Да/нет	A	I
5	Соблюдены временные интервалы между последним приемом дезагрегантов и/или антикоагулянтов и инвазивной процедурой (операцией) нейроаксиальной анестезией и удалением катетера из эпидурального пространства Да/нет	A	I
6	Проведена механическая тромбопрофилактика у пациенток умеренного и высокого риска ВТЭО при противопоказаниях к применению антикоагулянтов Да/нет	A	I
7	Отсутствует геморрагический синдром любой локализации и любой интенсивности	По факту осложнения	
8	Отсутствует неврологический дефицит, связанный с дисфункцией спинного	По факту осложнения	

	мозга Да/нет		
9	Отсутствует спинальная/эпидуральная гематома Да/нет		По факту осложнения
10	Отсутствуют осложнения в период госпитализации Да/нет	тромбоэмболические	По факту осложнения

Приложение А1.**Состав рабочей группы**

Адамян Лейла Владимировна заместитель директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, главный внештатный акушер-гинеколог Минздрава России, академик РАН, профессор. Конфликт интересов отсутствует.

Артымук Наталья Владимировна – заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный специалист Минздрава России по акушерству и гинекологии в Сибирском федеральном округе, член правления Российского общества акушеров-гинекологов, президент КРОО «Ассоциация акушеров-гинекологов Кузбасса». Конфликт интересов отсутствует.

Белокриницкая Татьяна Евгеньевна – заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, член Правления Российского общества акушеров-гинекологов, Член совета Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов, президент Забайкальского общества акушеров-гинекологов. Конфликт интересов отсутствует.

Заболотских Игорь Борисович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, руководитель анестезиолого-реанимационной службы ГБУЗ «ККБ № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края (Краснодар). Член Федерации анестезиологов и реаниматологов и Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов. Конфликт интересов отсутствует.

Куликов Александр Вениаминович – профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор (г. Екатеринбург) Член Федерации анестезиологов и реаниматологов и Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов. Конфликт интересов отсутствует.

Овезов Алексей Мурадович – заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО

«Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского, главный анестезиолог-реаниматолог Министерства здравоохранения Московской области, доктор медицинских наук, профессор, Член Федерации анестезиологов и реаниматологов и Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов. Конфликт интересов отсутствует.

Проценко Денис Николаевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», заместитель главного врача по анестезиологии и реаниматологии ГКБ № 1 имени Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы, главный (внештатный) анестезиолог-реаниматолог Департамента здравоохранения г. Москвы (г. Москва). Конфликт интересов отсутствует.

Пырегов Алексей Викторович – доктор медицинских наук, заведующий отделением анестезиологии-реанимации, заведующий кафедрой анестезиологии-реаниматологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, эксперт по анестезиологии и реаниматологии Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения, член Координационного совета и председатель комитета по анестезиологии-реаниматологии в акушерстве-гинекологии Ассоциации анестезиологов-реаниматологов России. Конфликт интересов отсутствует;

Филиппов Олег Семенович – заслуженный врач Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Минздрава России, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФПШОВ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России. Конфликт интересов отсутствует.

Шифман Ефим Муневич – профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, эксперт по анестезиологии и реаниматологии Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения, д.м.н., профессор (г. Москва). Член Федерации анестезиологов и реаниматологов и Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов. Конфликт интересов отсутствует.

Шмаков Роман Георгиевич – доктор медицинских наук, главный врач ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им академика В.И. Кулакова»

Минздрава России. Конфликт интересов отсутствует.

**При участии членов комитета по акушерской анестезиологии
ФАР:**

Братищев Игорь Викторович (г. Москва), Дробинская Алла Николаевна, к.м.н. (г. Новосибирск), Ситкин Сергей Иванович, профессор (г. Тверь), Распопин Юрий Святославович (г. Красноярск), Матковский Андрей Анатольевич, к.м.н. (г. Екатеринбург), Рязанова Оксана Владимировна, к.м.н. (г. СПб), Блауман Сергей Иванович, к.м.н. (г. Омск), Швечкова Марина Владимировна, к.м.н. (г. Тюмень), Абазова Инна Саладиновна, к.м.н. (г. Нальчик), Китиашвили Ираклий Зурабович, профессор (г. Астрахань), Бухтин Александр Анатольевич, к.м.н. (г. Волгоград), Гороховский Вадим Семенович, к.м.н. (г. Хабаровск).

Приложение А2

Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- Врачи анестезиологи-реаниматологи
- Врачи акушеры-гинекологи

Таблица П1

Уровни достоверности доказательств с указанием использованной классификации уровней достоверности доказательств

Уровни достоверности	Определение
Класс I	Доказательно и/или имеется общее мнение, что проводимое лечение или процедура выгодны, удобны и эффективны
Класс II	Разночтения в доказательности и/или расхождение мнений о полезности/эффективности лечения или процедуры
Класс IIa	Сила доказательств и/или мнений указывают на полезность/эффективность
Класс IIb	Полезность/эффективность в меньшей степени установлены доказательствами/мнениями
Класс III	Доказательно и/или имеется общее мнение, что проводимое лечение или процедура не выгодны/эффективны, и в некоторых случаях могут принести вред

Таблица П2

Уровни убедительности рекомендаций с указанием использованной классификации уровней убедительности рекомендаций

Уровень доказательности А	Данные получены на основе многоцентровых рандомизированных исследований или мета-анализов
Уровень доказательности В	Данные получены на основе одиночных рандомизированных исследований или больших нерандомизированных исследований
Уровень доказательности С	Консенсус мнений экспертов и/или небольших исследований, ретроспективных исследований, регистров

Обновление данных клинических рекомендаций будет проводиться 1 раз**в 3 года – в 2018 г.**

Связанные документы

Данные клинические рекомендации разработаны с учётом следующих нормативно-правовых документов:

– Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 203н от 10 мая 2017 г. «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи»;

– Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «анестезиология и реаниматология», утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 919н;

– Порядок оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01 ноября 2012 г. № 572н.

Алгоритмы ведения пациента

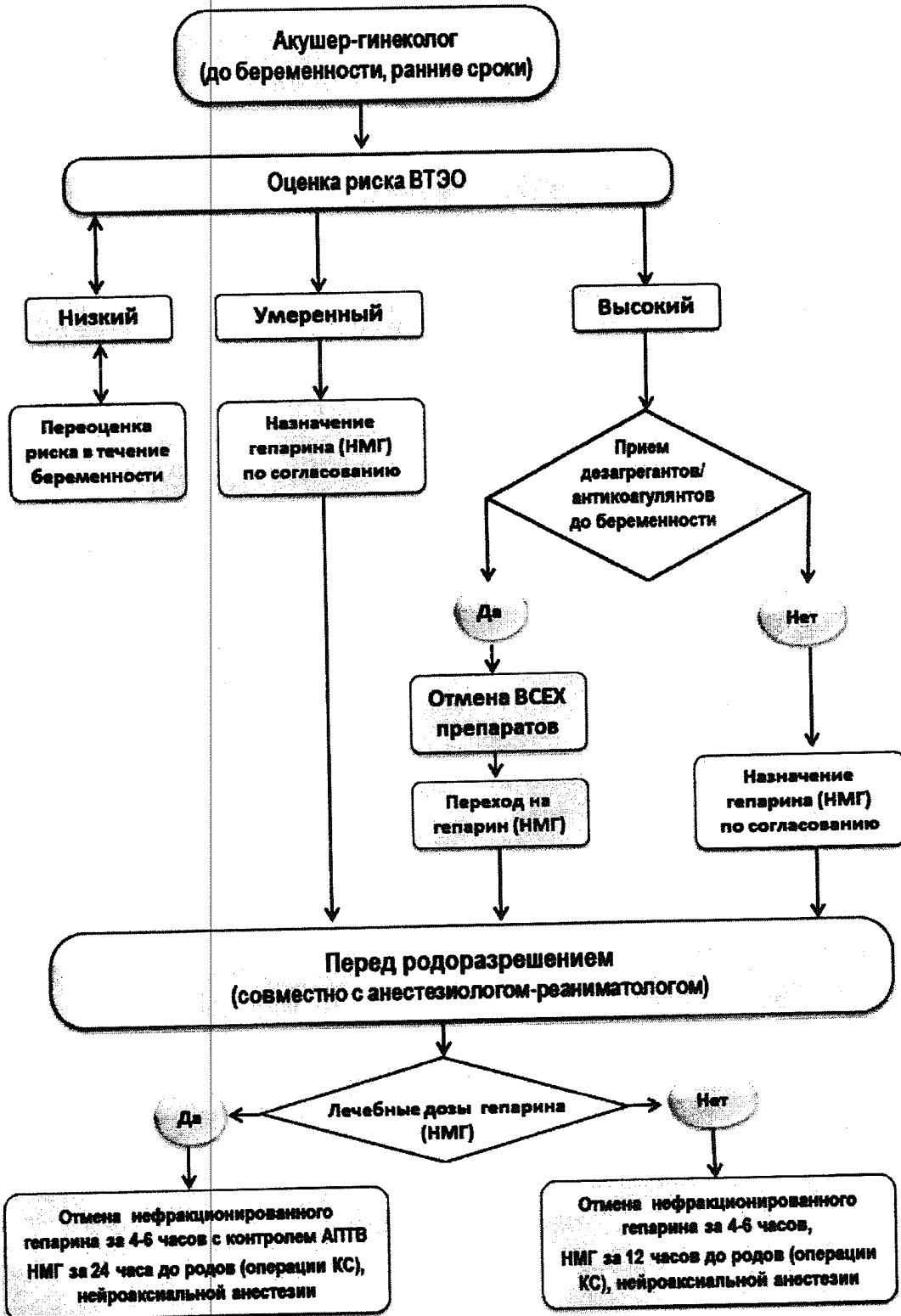


Рис. 1. Алгоритм оценки риска ВТЭО и назначения антикоагулянтов во

время беременности

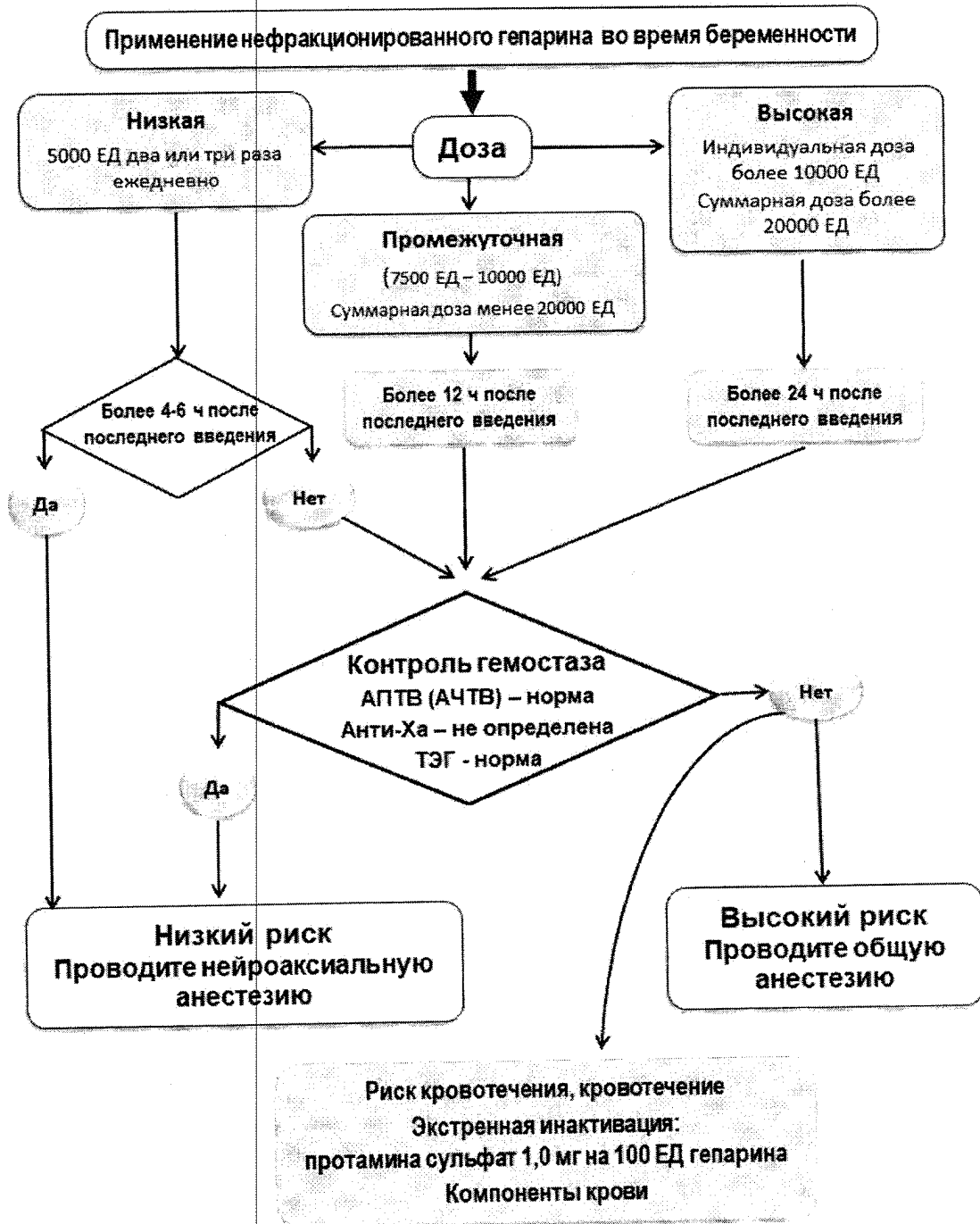


Рис. 2. Алгоритм назначения нефракционированного гепарина во время беременности и выбора метода анестезии при операции кесарева сечения

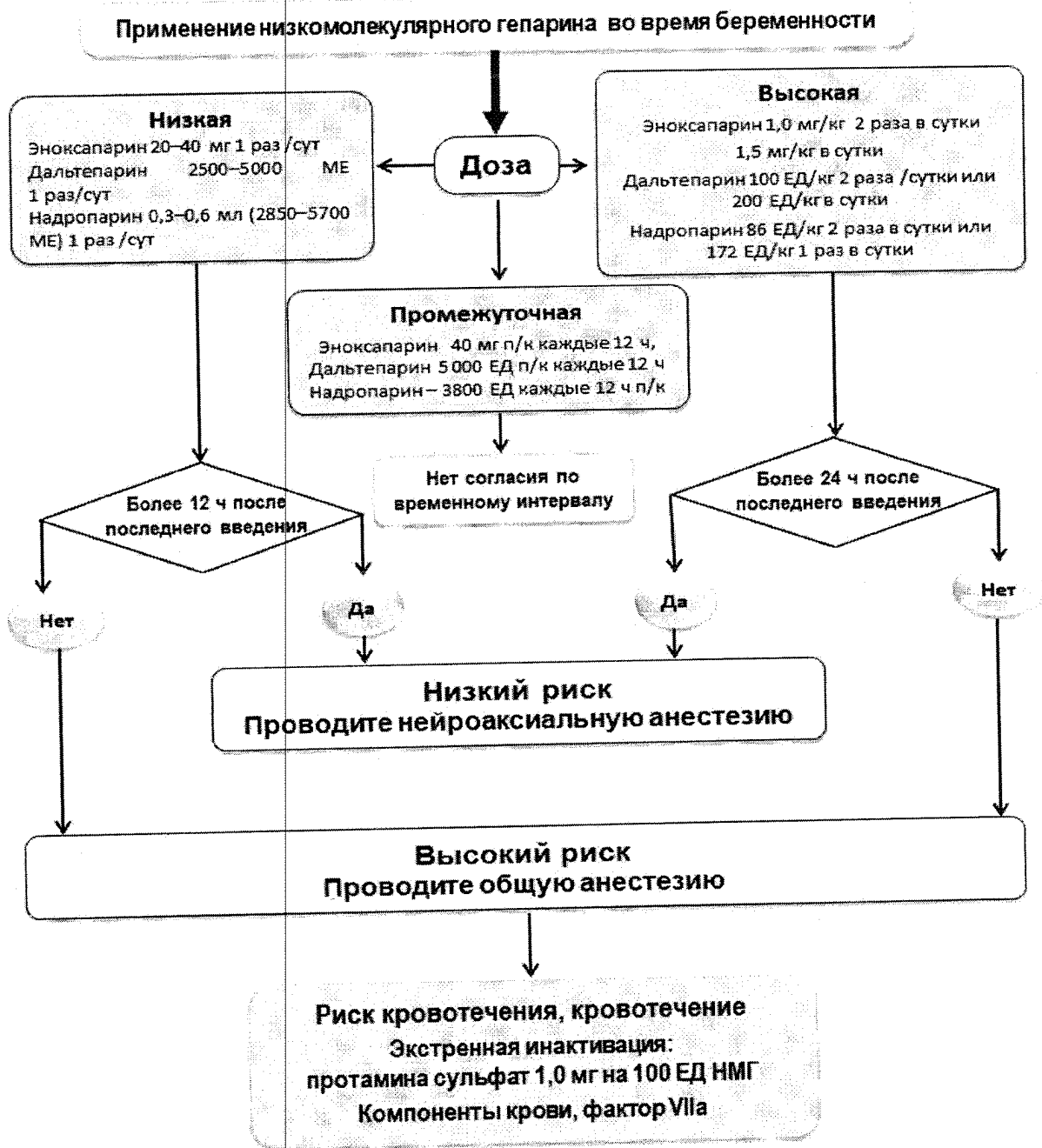


Рис. 3. Алгоритм назначения низкомолекулярного гепарина во время беременности и выбора метода анестезии при операции кесарева сечения

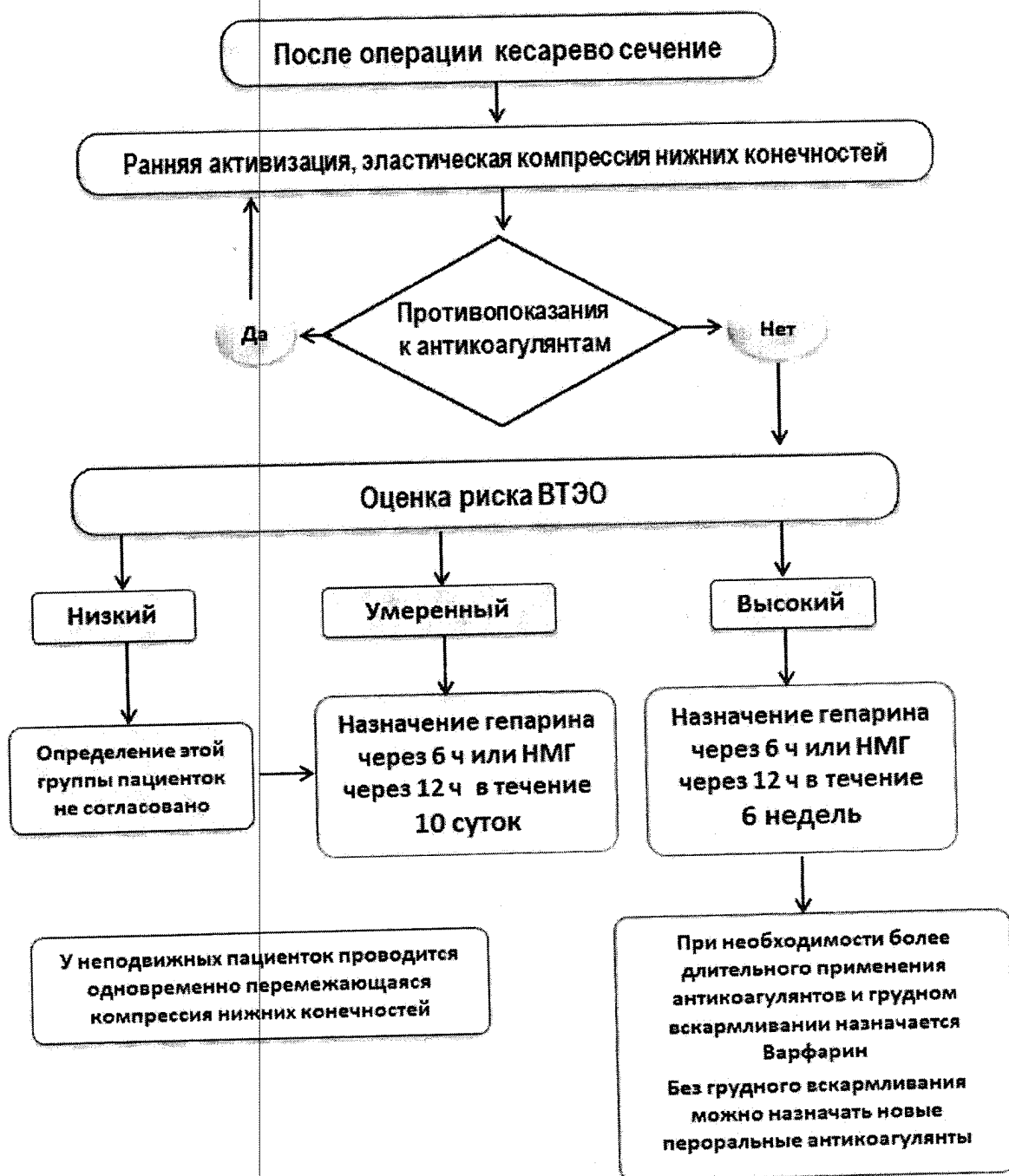


Рис. 4. Алгоритм назначения гепарина (НМГ) после операции кесарева сечения

Приложение В

Информация для пациентов

Пациентки, имеющие в анамнезе повышенную кровоточивость и/или наследственную патологию в системе гемостаза, принимающие препараты, снижающие свертывающий потенциал крови (дезагреганты, антикоагулянты), 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 тромбозных 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 препаратах (дезагреганты, антикоагулянты) 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
 (дезагреганты, антикоагулянты): _____ указать, какие
 и _____
 когда _____.

Мне разъяснено, что я имею _____ (умеренную, высокую) степень риска венозных тромбозных 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 (дезагрегантах, антикоагулянтах), об их побочных эффектах и осложнениях, в случае появления которых я должна немедленно проинформировать лечащего врача.

Дата:

Подпись:

Оценка риска ВТЭО во время беременности (RCOG, 2015) [8]

Степень риска	Факторы	Тактика
Высокий	Любой предыдущий ВТЭО кроме единственного случая, который имел отношение к обширному оперативному вмешательству	Требует тромбопрофилактики НМГ во время беременности Обратитесь к эксперту по тромбозам во время беременности Эластическая компрессия
Умеренный	<ul style="list-style-type: none"> - Госпитализация - Единственный предыдущий ВТЭО, который имел отношение к обширному оперативному вмешательству - Опасная тромбофилия без эпизодов ВТЭО - Сопутствующая патология, например, рак, сердечная недостаточность, активная СКВ, воспалительные заболевания кишечника или воспалительная полиартропатия, нефротический синдром, сахарный диабет I типа с нефропатией, серповидно-клеточная анемия, внутривенное употребление наркотиков - Любая операция, например, удаление аппендицита - СГЯ (только первый триместр) - Ожирение (ИМТ > 30 кг/м²) 	Возможна тромбопрофилактика НМГ во время беременности по согласованию со специалистами Эластическая компрессия
Низкий	<ul style="list-style-type: none"> - Возраст > 35 - Паритет ≥ 3 - Курение - Варикозная болезнь крупных вен - Текущая преэклампсия - Неподвижность, например, параплегия, - Семейная история неспровоцированного или вызванного эстрогенами ВТЭО в родственниках первой степени 	Четыре или больше фактора риска: профилактика с первого триместра Три фактора риска: профилактика от 28 нед. Эластическая компрессия
	<ul style="list-style-type: none"> - Тромбофилия с низким риском - Многоплодная беременность - ЭКО/Вспомогательные репродуктивные технологии - Переходные факторы риска: дегидратация/неукротимая рвота; текущая общая инфекция; дальнейшее путешествие 	Меньше 3-х Более низкий риск Мобилизация и предупреждение дегидратации Эластическая компрессия

Оценка риска ВТЭО во время беременности, RCOG, 2015 [8]

Существовавшие ранее	
Предыдущий эпизод ВТЭО	
Тромбофилия	<p>Наследственная</p> <p>Дефицит антитромбина</p> <p>Дефицит протеина С</p> <p>Дефицит протеина S</p> <p>Фактор V Лейдена</p> <p>Мутация протромбина</p> <p>Приобретенная</p> <p>Антитела антифосфолипида</p> <p>Постоянный волчаночный антикоагулянт и/или постоянные умеренные/высокие титры антител антикардиолипина и/или антител $\beta 2$-glycoprotein 1</p>
Медицинские сопутствующие патологии, например, рак; сердечная недостаточность; активная СКВ, воспалительная полиартропатия или IBD; нефротический синдром; сахарный диабет типа 1 с нефропатией; серповидно-клеточная анемия; употребление внутривенных наркотиков	
Возраст > 35 лет	
Ожирение (BMI более 30 кг/м ²) до беременности или на ранних сроках	
Паритет более 3	
Курение	
Грубые варикозные вены (выше колена, симптомы флебита, изменениями кожи, отек)	
Параплегия	
Акушерские факторы риска	
<p>Многоплодная беременность</p> <p>Текущая преэклампсия</p> <p>Кесарево сечение</p> <p>Длительные роды (более 24 ч)</p> <p>Оперативное родоразрешение</p> <p>Мертворождение</p> <p>Преждевременные роды</p> <p>Послеродовое кровотечение (более 1 л/необходимость гемотрансфузии)</p>	
Вновь возникающие/преходящие	
Эти факторы риска потенциально обратимы и могут развиваться на более поздних сроках беременности, чем начальная оценка степени риска или могут меняться и поэтому важна индивидуальная оценка степени риска	
Любая операция во время беременности или послеродовом периоде кроме непосредственного восстановления промежности, например, удаление аппендицита, послеродовая стерилизация	
Перелом костей	
Неукротимая рвота, обезвоживание	
Синдром гиперстимуляции яичников (только первый триместр)	Вспомогательные репродуктивные технологии, (ВРТ),
Госпитализация или неподвижность (постельный режим более 3 дней)	например, ограничение мобильности из-за газовых болей
Системная инфекция (требующая внутривенных антибиотиков или госпитализации)	например, пневмония, пиелонефрит, послеродовая раневая инфекция
Дальнее путешествие (> 4 часа)	

Приложение Г3

Оценка риска ВТЭО во время беременности, RCOG, 2015 [8]

Существующие ранее факторы риска		Счет
Предыдущий эпизод ВТЭО (кроме единственного события связанного с обширным оперативным вмешательством),		4
Предыдущий эпизод ВТЭО связанный с обширным оперативным вмешательством		3
Известная тромбофилия высокого риска		3
Медицинские сопутствующие патологии, например, рак, сердечная недостаточность; активная системная красная волчанка, воспалительная полиартропатия или воспалительное заболевание кишечника; нефротический синдром; сахарный диабет типа 1 с нефропатией; серповидно-клеточная анемия; использование внутривенных наркотиков		3
Семейная история неспровоцированного или связанного с эстрогеном ВТЭО в родственнике первой степени		1
Известная тромбофилия с низким риском (без эпизодов ВТЭО)		1
Возраст (> 35 лет)		1
Ожирение		1 – ИМТ < 30, 2 – ИМТ более 40
Паритет более (равно) 3		1
Курение		1
Грубые варикозные вены		1
Акушерские факторы риска		Счет
Преэклампсия во время текущей беременности		1
ВРТ/ЭКО		1
Многоплодная беременность		1
Кесарево сечение в родах		2
Кесарево сечение плановое		1
Оперативное родоразрешение		1
Длительные роды (более 24 ч)		1
Послеродовое кровотечение (более 1 л или необходимость гемотрансфузии)		1
Преждевременные роды менее 37+0 нед. (текущая беременность)		1
Мертворождение во время текущей беременности		1
Преходящие факторы риска		Счет
Любая операция во время беременности или послеродовой период кроме непосредственного восстановления промежности, например, удаление аппендицита, послеродовая стерилизация		3
Неукротимая рвота		3
Синдром гиперстимуляции яичников (только первый триместр)		4
Текущая системная инфекция		1
Неподвижность, обезвоживание		1
ОБЩЕЕ КОЛИЧЕСТВО		

- Если общее количество более или равно 4 рассматривают тромбопрофилактику с первого триместра.
- Если общее количество 3, рассматривают тромбопрофилактику с 28 недель.
- Если общее количество более или равно 2 после родов, рассматривают тромбопрофилактику в течение по крайней мере 10 дней.
- При дородовых госпитализациях рассматривают тромбопрофилактику.
- Если длительная госпитализация (более 3 дней) или повторная госпитализация в больницу в течение послеродового периода рассматривают тромбопрофилактику.
- Для пациентов с идентифицированным риском кровотечения баланс рисков кровотечения и тромбоза должен быть обсужден после консультаций с гематологом с экспертными знаниями по вопросам тромбоза и кровотечений во время беременности.

Оценка риска ВТЭО после родов (RCOG, 2015) [8]

Степень риска	Факторы	Тактика
Высокий	Любой предыдущий ВТЭО Применение НМГ во время беременности Тромбофилия высокого риска Тромбофилия с низким риском + семейный анамнез ВТЭО	Обязательна тромбoproфилактика НМГ не менее 6 недель Эластическая компрессия
Умеренный	<ul style="list-style-type: none"> - Кесарево сечение в родах - ИМТ ≥ 40 кг/м² - Релапаротомия или операция (≥ 3 дня) в послеродовом периоде - Любая операция в послеродовой период кроме непосредственного восстановления промежности - Сопутствующая патология, например, рак, сердечная недостаточность, активная СКВ, воспалительные заболевания кишечника или воспалительная полиартропатия, нефротический синдром, сахарный диабет I типа с нефропатией, серповидно-клеточная анемия, внутривенное употребление наркотиков 	Тромбoproфилактика НМГ в течение 10 суток NB, при сохранении или > 3 факторов риска – продолжить тромбoproфилактику НМГ Эластическая компрессия
Низкий	<ul style="list-style-type: none"> - Возраст > 35 лет - Тучность (ИМТ > 30 кг/м²) - Паритет ≥ 3 - Варикозная болезнь крупных вен - Курение - Длительная иммобилизация, например, параплегия - Семейная история ВТЭО - Тромбофилия с низким риском - Инфекция - Преэклампсия - Преждевременные роды - Мертворождение - Многоплодная беременность - Длительные роды более 24 ч - Щипцы, вакуум-экстракция - Любые хирургические операции после родов - Послеродовое кровотечение более 1000 мл и гемотрансфузия 	2 и более фактора: Умеренный риск Тромбoproфилактика НМГ в течение 10 суток Эластическая компрессия

Факторы риска для послеродовых ВТЭО (АССР, 2012) [2]

<p>Высокие факторы риска: присутствие, по крайней мере, одного фактора риска предлагает риск послеродовых ВТЭО до 3 %:</p>	
<ul style="list-style-type: none"> - Неподвижность (строгий постельный режим в течение 1 недели) - Послеродовое кровотечение 1000 мл и более с хирургическим вмешательством - Предыдущие ВТЭО - Преэклампсия с задержкой развития плода - Тромбофилия: <ul style="list-style-type: none"> - Дефицит антитромбин - Фактор V Лейдена (гомозиготный или гетерозиготный) - Протромбин G20210A (гомозиготный или гетерозиготный) - Медицинские условия <ul style="list-style-type: none"> - Системная красная волчанка - Заболевания сердца - Серповидноклеточная анемия - Переливание крови - Послеродовая инфекция 	
<p>Незначительные факторы риска: присутствие, по крайней мере, двух факторов риска или одного фактора риска при экстренной операции кесарева сечения обуславливает риск послеродовых ВТЭО более 3%</p>	
<ul style="list-style-type: none"> - ИМТ 30 кг/м² - Многоплодная беременность - Послеродовое кровотечение более 1000 мл - Курение более 10 сигарет в день - Задержка развития плода - Тромбофилия: <ul style="list-style-type: none"> - Дефицит протеина С - Дефицит протеина S - Преэклампсия 	

**Тромбопрофилактика после предыдущего эпизода тромбоза
у пациенток группы высокого риска [42]**

Риск	История	Профилактика
Очень высокий	Предыдущий ВТЭО с долгосрочным приемом варфарина Дефицит антитромбина III Антифосфолипидный синдром с ВТЭО	Лечебные дозы НМГ во время беременности и как минимум 6 недель после родов прием НМГ или варфарина
Высокий	Предыдущие или текущие неспровоцированные ВТЭО ВТЭО связанные с эстрогенами, ВТЭО и тромбофилия ВТЭО и семейный анамнез Бессимптомная тромбофилия (комбинированные факторы, гомозиготный фактор V)	Профилактические дозы НМГ во время беременности и 6 недель после родов
Умеренный	Единственный предыдущий ВТЭО, связанный с преходящим фактором без тромбофилии, семейного анамнеза и других факторов Бессимптомная тромбофилия (исключая дефицит антитромбина, комбинированные факторы, гомозиготный FVL)	НМГ во время беременности по согласованию НМГ в профилактических дозах 6 недель после родов

Показатели системы гемостаза вне и во время беременности

Компоненты	Вне беременности	Во время беременности
Фибриноген	2,0-4,5 г/л	4,0-6,5 г/л
Фактор II	75-125%	100-125%
Фактор V	75-125%	100-150%
Фактор VII	75-125%	150-250%
Фактор VIII	75-150%	200-500%
Фактор IX	75-125%	100-150%
Фактор X	75-125%	150-250%
Фактор XII	75-125%	100-200%
Фактор XIII	75-125%	35-75%
D-димер	Менее 0,5 мг/л	0,13-1,7 мг/л
Тканевой активатор плазминогена (ТРА)	1,6-13 мкг/л	3,3-9,2 мкг/л
Ингибиторы активатора плазминогена 1, 2 (РАI-1, РАI-2)	100%	Увеличиваются
Фактор Виллебранда	100%	Увеличивается
Протеин S	100%	Уменьшается
Протеин С	100%	Не изменяется
Антитромбин III	80-130%	Не изменяется
Тромбоциты	150-350 * 10 ⁹	Не изменяются
Международное нормализованное отношение (МНО)	0,9-1,1	0,9-1,1
Активированное частичное (парциальное) тромбопластиновое время (АЧТВ, АПТВ)	22-35 с	22-35 с
Тромбиновое время	11-13 с	11-13 с

Список литературы

1. Horlocker T.T., Wedel D.J., Rowlingson J.C., Enneking F.K., Kopp S.L., Benzon H.Tetal. / Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Third Edition). Reg Anesth Pain Med. 2010 Jan-Feb; 35(1): P.64-101.
2. Bates Sh. M., Greer I.A., Middeldorp S., Veenstra D.L., Prabulos A-M., et al. / VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines Chest ; February 2012, 141: 2 suppl e691S-e736S.
3. Sénat M.V., Sentilhes L., Battut A., Benhamou D., Bydlowski S., et al. / Postpartum practice: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016 Jul;202:P. 1-8.
4. Afshari A., Ageno W., Ahmed A., Duranteau J., Faraoni D., et al. / ESA VTE Guidelines Task Force. European Guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Executive summary. Eur J Anaesthesiol. 2018 Feb; 35(2): P.77-83.
5. Ducloy-Bouthors A.S., Baldini A., Abdul-Kadir R., Nizard J. / ESA VTE Guidelines Task Force. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Surgery during pregnancy and the immediate postpartum period. Eur J Anaesthesiol. 2018 Feb; 35(2): P.130-133.
6. Kearon C., Akl E.A., Ornelas J., Blaivas A., Jimenez D., et al. / Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2016 Feb; 149(2): P.315-352.
7. 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 Feb 11; (2):CD001689.
8. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. / Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium Green-top Guideline No. 37a, April 2015 – 40p.
9. Rath W., Tsikouras P., von Tempelhoff G.F. / Pharmacological

Thromboprophylaxis during Pregnancy and the Puerperium: Recommendations from Current Guidelines and their Critical Comparison. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2016 Jun; 220(3): P.95-105.

10. Koenig-Oberhuber V., Filipovic M. / New antiplatelet drugs and new oral anticoagulants. *Br J Anaesth.* 2016 Sep; 117 Suppl 2:ii74-ii8449.

11. Ormsher L., Simcox L., Tower C., Greer I.A. / Management of inherited thrombophilia in pregnancy. *Womens Health (Lond).* 2016 Jul; 12(4): P.41-433.

12. Croles F.N., Nasserinejad K., Duvekot J.J., Kruip M.J., Meijer K., et al. / Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: systematic review and bayesian meta-analysis. *BMJ.* 2017 Oct 26; 359: j4452.

13. Zhang T., Ye X., Zhu T., Xiao X., Liu Y., et al. / Antithrombotic Treatment for Recurrent Miscarriage: Bayesian Network Meta-Analysis and Systematic Review. *Medicine (Baltimore).* 2015 Nov; 94(45): e1732.

14. Ormsher L., Simcox L.E., Tower C., Greer I.A. / «To test or not to test», the arguments for and against thrombophilia testing in obstetrics. *Obstet Med.* 2017 Jun; 10(2): P.61-66.

15. Rodger M.A., Gris J.C., de Vries J.I.P., Martinelli .I, Rey É., et al. / Low-Molecular-Weight Heparin for Placenta-Mediated Pregnancy Complications Study Group. Low-molecular-weight heparin and recurrent placenta-mediated pregnancy complications: a meta-analysis of individual patient data from randomized controlled trials. *Lancet.* 2016 Nov 26; 388(10060): P.2629-2641.

16. Duffett L., Rodger M. / LMWH to prevent placenta-mediated pregnancy complications: an update. *Br J Haematol.* 2015 Mar; 168(5): P.38-619.

17. Leffert L.R., Dubois H.M., Butwick A.J., Carvalho B., Houle T.T., et al. / Neuraxial Anesthesia in Obstetric Patients Receiving Thromboprophylaxis With Unfractionated or Low-Molecular-Weight Heparin: A Systematic Review of Spinal Epidural Hematoma. *AnesthAnalg.* 2017 Jul; 125(1): P.223-231.

18. D'Alton M.E., Friedman A.M., Smiley R.M., Montgomery D.M., Paidas M.J., et al. / National Partnership for Maternal Safety: Consensus Bundle on Venous Thromboembolism. *AnesthAnalg.* 2016 Oct; 123(4): P.9-942.

19. Leffert L., Butwick A., Carvalho B., Arendt K., Bates S.M., et al. / Members of the SOAP VTE Taskforce. The Society for Obstetric Anesthesia and

Perinatology Consensus Statement on the Anesthetic Management of Pregnant and Postpartum Women Receiving Thromboprophylaxis or Higher Dose Anticoagulants. *AnesthAnalg*. 2018 Mar; 126(3): P.928-944.

20. Lagerkranser M. / Neuraxial blocks and spinal haematoma: Review of 166 case reports published 1994-2015. Part 1: Demographics and risk-factors. *Scand J Pain*. 2017 Apr;15: P.118-129.

21. Gonzalez-Fiol A., Eisenberger A. / Anesthesia implications of coagulation and anticoagulation during pregnancy. *SeminPerinatol*. 2014 Oct; 38(6): P.7-370.

22. Working Party: Association of Anaesthetists of Great Britain & Ireland; Obstetric Anaesthetists' Association; Regional Anaesthesia UK. Regional anaesthesia and patients with abnormalities of coagulation: the Association of Anaesthetists of Great Britain & Ireland The Obstetric Anaesthetists' Association Regional Anaesthesia UK. *Anaesthesia*. 2013 Sep; 68(9): P.72-966.

23. Yarrington C.D., Valente A.M., Economy K.E./ Cardiovascular Management in Pregnancy: Antithrombotic Agents and Antiplatelet Agents. *Circulation*. 2015 Oct 6; 132(14): P.64-135.

24. Shaban A., Moritani T., Al Kasab S., Sheharyar A., S. Limaye K., et al. / Spinal Cord Hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018 Mar 16.; pii:S1052-3057(18)30065-X.

25. Lagerkranser M., Lindquist C. / Neuraxial blocks and spinal haematoma: Review of 166 cases published 1994 - 2015. Part 2: diagnosis, treatment, and outcome. *Scand J Pain*. 2017 Apr; 15: P.130-136.

26. Lee L.O., Bateman B.T., Kheterpal S., Klumpner T.T., Housey M., et al. / Multicenter Perioperative Outcomes Group Investigators. Risk of Epidural Hematoma after Neuraxial Techniques in Thrombocytopenic Parturients: A Report from the Multicenter Perioperative Outcomes Group. *Anesthesiology*. 2017 Jun; 126(6): P.1053-1063.

27. Bernstein J., Hua B., Kahana M., Shaparin N., Yu S., Davila-Velazquez J. / Neuraxial Anesthesia in Parturients with Low Platelet Counts. *AnesthAnalg*. 2016 Jul; 123(1): 7-165p.

28. Gerhardt A., Scharf R.E., Greer I.A., Zotz R.B. / Hereditary risk factors for thrombophilia and probability of venous thromboembolism during pregnancy

and the puerperium. *Blood*. 2016 Nov 10;128(19): P.2343-2349.

29. Greer I.A. / CLINICAL PRACTICE. Pregnancy Complicated by Venous Thrombosis. *N Engl J Med*. 2015 Aug 6; 373(6): P.7-540.

30. Rodger M. / Pregnancy and venous thromboembolism: «TIPPS» for risk stratification. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2014 Dec 5; 2014(1): P.92-387.

31. Rosero E.B., Joshi G.P. / Nationwide incidence of serious complications of epidural analgesia in the United States. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2016 Jul; 60(6): P.20-810.

32. Dubois V., Dincq A.S., Douxfils J., Ickx B., Samama C.M., et al. / Perioperative management of patients on direct oral anticoagulants. *Thromb J*. 2017 May 15; P.14-15.

33. Maddali P., Moisi M., Page J., Chamiraju P., Fisahn C., Oskouian R., Tubbs R.S. / Anatomical complications of epidural anesthesia: A comprehensive review. *Clin Anat*. 2017 Apr;30(3): P.342-346.

34. Palmerola K.L., D'Alton M.E., Brock C.O., Friedman A.M.. / A comparison of recommendations for pharmacologic thromboembolism prophylaxis after caesarean delivery from three major guidelines. *BJOG*. 2016 Dec; 123(13): P.216-2157.

35. Bates S.M., Middeldorp S., Rodger M., James A.H., Greer I. / Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. *JThromb Thrombolysis*. 2016 Jan; 41(1): 92-128.2.

36. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозмболических осложнений 2015 год. Краткое издание. – М: Издательство «Российского Общества Хирургов», Москва, 2016 – 60с.

37. Villani M., Ageno W., Grandone E., Dentali F. / The prevention and treatment of venous thromboembolism in pregnancy. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2017 May; 15(5): P.397-402.

38. Fogerty A.E. / Challenges of Anticoagulation Therapy in Pregnancy. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2017 Sep 14; 19(10): 76p.

39. American College of Obstetricians and Gynecologists Women's Health Care Physicians. ACOG Practice Bulletin No. 138: Inherited thrombophilias in

pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013 Sep; 122(3): P.17-706.

40. Keeling D., Tait R.C., Watson H.; / British Committee of Standards for Haematology. Perioperative management of anticoagulation and antiplatelet therapy. *Br J Haematol.* 2016 Nov; 175(4): P.602-613.

41. Neal J.M., Barrington M.J., Brull R., Hadzic A., Hebl J.R., et al./ The Second ASRA Practice Advisory on Neurologic Complications Associated With Regional Anesthesia and Pain Medicine: Executive Summary 2015. *Reg Anesth Pain Med.* 2015 Sep-Oct;40(5): P.30-401.

42. Douketis J.D., Spyropoulos A.C., Spencer F.A., Mayr M., Jaffer A.K., et al. / Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb;141(2 Suppl): e326S-e350S.

43. Leffert L., Butwick A., Carvalho B., Arendt K., Bates S.M., et al. / Members of the SOAP VTE Taskforce. The Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology Consensus Statement on the Anesthetic Management of Pregnant and Postpartum Women Receiving Thromboprophylaxis or Higher Dose Anticoagulants. *AnesthAnalg.* 2017 Nov.

44. Practice Guidelines for Obstetric Anesthesia: An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia and the Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology. *Anesthesiology.* 2016 Feb;124(2): P.270-300.

45. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Practice Bulletin No. 177: Obstetric Analgesia and Anesthesia. *Obstet Gynecol.* 2017 Apr; 129(4): P.73-89.

46. Ten Cate H., Henskens Y.M., Lancé M.D. / Practical guidance on the use of laboratory testing in the management of bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants. *Vasc Health Risk Manag.* 2017 Dec 13; 13:P.457-467.

47. Despas N., Larock A.S., Jacqmin H., Douxfils J., Chatelain B, et al. / Heparin monitoring: clinical outcome and practical approach. *Ann Biol Clin(Paris).* 2016 Dec 1; 74(6): P.637-652.

48. Linnemann B., Bauersachs R., Rott H., Halimeh .S, Zotz R., et al. / Working Group in Women's Health of the Society of Thrombosis and Haemostasis. Diagnosis of pregnancy-associated venous thromboembolism -

position paper of the Working Group in Women's Health of the Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH). *Vasa*. 2016; 45(2): P.87-101.

49. Fowler A., Perry D.J. / Laboratory monitoring of haemostasis. *Anaesthesia*. 2015 Jan; 70 Suppl 1: P.68-72, P.24.

50. Babin J.L., Traylor K.L., Witt D.M. / Laboratory Monitoring of Low-Molecular-Weight Heparin and Fondaparinux. *SeminThrombHemost*. 2017 Apr; 43(3): P.261-269.

51. Rendon P., Burnett A.E., Zimmerberg-Helms J., Goot T., Streiff M.B. / Optimizing diagnostic testing for venous thromboembolism. *Cleve Clin J Med*. 2017 Jul; 84(7): P.545-554.

52. Shen L., Tabaie S., Ivascu N. / Viscoelastic testing inside and beyond the operating room. *J Thorac Dis*. 2017 Apr; 9(Suppl 4): P.299-308.

53. Williams B., McNeil J., Crabbe A., Tanaka K.A. / Practical Use of Thromboelastometry in the Management of Perioperative Coagulopathy and Bleeding. *Transfus Med Rev*. 2017 Jan; 31(1): P.11-25.

54. Gold M. / Magnetic Resonance Imaging of Spinal Emergencies. *Top MagnReson Imaging*. 2015 Dec; 24(6): P.30-325.

55. Robison E., Heyborne K., Allshouse A.A., Valdez C., Metz T.D. / Implementation of a Risk-Based Heparin Protocol for Postpartum Venous Thromboembolism Prevention. *Obstet Gynecol*. 2017 Aug; 130(2): P.262-269.

56. Fonseca N.M., Alves R.R., Pontes J.P. / Sociedade Brasileira de Anestesiologia. SBA recommendations for regional anesthesia safety in patients taking anticoagulants. *Braz J Anesthesiol*. 2014 Jan-Feb; 64(1): P.1-15.

57. Irizarry-Alvarado J.M., Seim L.A. / Perioperative Management of Anticoagulants. *Curr Clin Pharmacol*. 2017; Aug 21.

58. Sauter T.C., Eberle B., Wuillemin W.A., Thiele T., Angelillo-Scherrer A., et al. / How I manage patients with anticoagulation-associated bleeding or urgent surgery. *Swiss Med Wkly*. 2018 Mar 14; 148: w14598.

59. Maslin B., Springer E., Zhu R., Kodumudi V., Vadivelu N. / Perioperative Safety of Warfarin Therapy and Reversal. *Curr Drug Saf*. 2016; 11(2): P.55-149.

60. Afshari A., Fenger-Eriksen C., Monreal M., Verhamme P.; / ESA VTE Guidelines Task Force. European guidelines on perioperative venous

thromboembolism prophylaxis: Mechanical prophylaxis. *Eur J Anaesthesiol.* 2018 Feb; 35 (2): P.112-115.

61. Terada Y., Toda H., Hashikata H., Yamamoto Y., Nagai Y., et al. / Treatment of Non-Traumatic Spinal Epidural Hematoma: A Report of Five Cases and a Systematic Review of the Literature. *No Shinkei Geka.* 2016 Aug; 44(8): P.77-669.

62. Kadir R.A., Davies J. / Hemostatic disorders in women. *J Thromb Haemost.* 2013 Jun; 11 Suppl 1: P.9-170.

63. Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice. – 6th ed. / ed. V.J. Marder [et al.]. – Lippincott Williams & Wilkins-2013-1566 p.

64. Disorders of Thrombosis and Hemostasis in Pregnancy. A Guide to Management / edit. H.Cohen, P. O'Brien. – Springer -2012-252 p.

65. Katz D., Beilin Y. / Disorders of coagulation in pregnancy. *Br J Anaesth.* 2015 Dec; 115 Suppl 2: ii75-88.

66. Struble E., Harrouk W., De Felice A., Tesfamariam B. / Nonclinical aspects of venous thrombosis in pregnancy. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 2015 Sep; 105(3): P.190-200.

67. Middeldorp S. / Anticoagulation in pregnancy complications. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2014 Dec 5; 2014(1): 9-393.

68. Richardson A., Shah S., Harris C., McCulloch G., Antoun P. / Anticoagulation for the Pregnant Patient with a Mechanical Heart Valve, No Perfect Therapy: Review of Guidelines for Anticoagulation in the Pregnant Patient. *Case Rep Cardiol.* 2017; 2017: 3090273.

69. D'Souza R., Ostro J., Shah P.S., Silversides C.K., Malinowski A., et al. / Anticoagulation for pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2017 May 14; 38(19): P.1509-1516.

70. Vela Vásquez R.S., Peláez Romero R. / Aspirin and spinal haematoma after neuraxial anaesthesia: Myth or reality? *Br J Anaesth.* 2015 Nov; 115(5): P.98-688.

71. Greenberg M.S. / Handbook of Neurosurgery/(8 ed.) Thieme Medical Publishers, Inc.-2016 – 1664p.