

Эффективность профилактики тромбоэмболических осложнений с использованием надропарина кальция у больных с морбидным ожирением и нормальной массой тела при выполнении лапароскопической гистерэктомии

Д.м.н., проф. А.А. ПОПОВ*, д.м.н. Т.С. БУДЫКИНА, асп. Е.А. ЛОГИНОВА, к.м.н. Т.В. СТОЦКАЯ

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» (дир. — проф. В.А. Петрухин) Минздрава Московской области, Москва, Россия

Больные с ожирением имеют высокий риск развития тромбоэмболических осложнений при проведении лапароскопических операций. Исследований по нарушению системы гемостаза с использованием различных коагулологических тестов и с оценкой эффективности их коррекции при лапароскопических операциях в гинекологии у пациенток с морбидным ожирением на данный момент нет. **Цель исследования** — изучение параметров свертывающей системы крови для определения возможности эффективной профилактики тромбоэмболических осложнений при выполнении лапароскопической гистерэктомии у больных с морбидным ожирением и нормальной массой тела. **Материал и методы.** В 1-ю группу включили 52 больных с морбидным ожирением и с заболеваниями матки и придатков (индекс массы тела $48,82 \pm 8,0$ кг/м²), во 2-ю группу — 30 пациенток с нормальной массой тела (индекс массы тела $23 \pm 1,9$ кг/м²). У 81 (98,8%) пациентки выполнена лапароскопическая гистерэктомия, у одной пациентки с морбидным ожирением — лапароконверсия. У всех больных проведена оценка риска развития тромбоэмболических осложнений на основании анализа соматических заболеваний, наличия онкопатологии, возраста и длительности оперативного лечения. После операции проведена антикоагулянтная терапия: введение надропарина кальция подкожно по 0,3 мл 2 раза в сутки в течение 3 дней с последующим переходом на таблетированные антикоагулянты. С целью оценки системы гемостаза проведены стандартные коагулологические тесты и тест тромбодинамики. **Результаты.** У всех больных морбидное ожирение сочеталось с тяжелыми экстрагенитальными заболеваниями, преимущественно с гипертонической болезнью, варикозной болезнью вен, сахарным диабетом и бронхиальной астмой; 38,4% больных с морбидным ожирением и 13,4% с нормальной массой тела были в возрасте старше 60 лет. У 92% больных с ожирением и 86,7% больных с нормальной массой тела длительность лапароскопической гистерэктомии составила более 45 мин. У каждой второй больной с морбидным ожирением после гистерэктомии диагностированы злокачественные или предраковые процессы в теле матки и придатках. Интраоперационно у больных в обеих группах регистрировалось прогрессирование гиперкоагуляции. При оценке эффективности стандартной дозы низкомолекулярного гепарина (0,3 мл — 2850 МЕ анти-Ха-фактора активности гепарина) было отмечено следующее: у больных с индексом массы тела до 25 кг/м² регистрировалась умеренная гипокоагуляция; у больных с морбидным ожирением с индексом массы тела до 50 кг/м² — нормокоагуляция; у больных с индексом массы тела более 55 кг/м² — умеренная гиперкоагуляция. Через 12 ч после введения антикоагулянта у всех больных регистрировалась выраженная гиперкоагуляция. **Заключение.** Доказан высокий риск развития тромбоэмболических осложнений при проведении лапароскопической гистерэктомии у больных с морбидным ожирением. У больных с морбидным ожирением целесообразно увеличение разовой дозы надропарина кальция с учетом индекса массы тела и двукратное введение препарата в сутки.

Ключевые слова: морбидное ожирение, лапароскопия, гистерэктомия, тромбоэмболические осложнения, надропарин кальция.

Efficiency of preventing thromboembolic events with nadroparin calcium in morbidly obese and normal weight patients during laparoscopic hysterectomy

Prof. A.A. POPOV, MD; T.S. BUDYKINA, MD; E.A. LOGINOVA, Postgraduate Student; T.V. STOTSKAYA, Cand. Med. Sci.

Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Ministry of Health of the Moscow Region, Moscow, Russia

Obese patients are at high risk for thromboembolic events during laparoscopic surgery. There have been no investigations of the impaired hemostatic system, by using different coagulologic tests and by evaluating the efficiency of their correction during gynecologic laparoscopic surgery in morbidly obese patients at this moment. **Objective** — to investigate blood coagulation parameters in order to determine whether thromboembolic events can be effectively prevented in morbidly obese and normal weight patients during laparoscopic hysterectomy. **Subject and methods.** Group 1 included 52 morbidly obese patients (body mass index — BMI, 48.82 ± 8.0 kg/m²) with diseases of the uterus and its appendages; Group 2 comprised 30 normal weight patients (BMI, 23 ± 1.9 kg/m²). Laparoscopic hysterectomy was carried out in 81 (98.8%) patients; laparoconversion was done in one patient with morbid obesity. In all the patients, the risk of thromboembolic events was assessed on the basis of an analysis of somatic diseases, the presence of cancer, age, and duration of surgical treatment. After surgery, there was anticoagulant therapy: subcutaneous nadroparin calcium 0.3 ml twice daily for 3 days, then with a switch over to anticoagulant tablets. Standard coagulologic tests and a thrombodynamic test were carried out to evaluate the hemostatic system. **Results.** In all the patients, morbid obesity was concurrent with

severe extragenital diseases, mainly with hypertension, varicose vein disease, diabetes mellitus, and asthma; 38.4% of the patients with morbid obesity and 13.4% of those with normal weight were over the age of 60 years. Laparoscopic hysterectomy lasted more than 45 minutes in 92% of the patients with obesity and in 86.7% of those with normal weight. Every 2 patients with morbid obesity were diagnosed with malignant or pre-malignant processes in the uterine corpus and appendages after hysterectomy. The progression of hypercoagulation was intraoperatively recorded in both groups of patients. Evaluating the efficiency of the standard dose of low-molecular-weight heparin 0.3 ml (2850 IU anti-factor Xa activity) indicated the following: the patients with a BMI of less than 25 kg/m² were recorded to have moderate hypocoagulation; those with morbid obesity (a BMI of less than 50 kg/m²) had normal coagulation; and the patients with a BMI of more than 55 kg/m² had moderate hypercoagulaton. Severe hypercoagulation was recorded in all the patients 12 hours after anticoagulation. **Conclusion.** There is evidence for a high risk for thromboembolic events when performing laparoscopic hysterectomy in patients with morbid obesity. It is appropriate to increase the single dose of nadroparin calcium, by taking into account BMI, and to administer the drug twice daily in morbidly obese patients.

Keywords: morbid obesity, laparoscopy, hysterectomy, thromboembolic events, nadroparin calcium.

Проблема ожирения занимает важное место в медико-социальной сфере, что обусловлено его распространенностью и высоким риском развития сопутствующих заболеваний. Доказано, что больные с ожирением, помимо общесоматических заболеваний, имеют высокий риск заболеваний внутренних половых органов, в частности гиперпластических процессов в эндометрии, рака эндометрия, рака яичников [1—10]. Эти риски значительно возрастают у пациенток с морбидным ожирением. Существуют публикации, в которых сообщается об увеличении частоты развития рака эндометрия в 2,5 раза у пациенток с ожирением (индекс массы тела (ИМТ) 30—40 кг/м²) и в 6,3 раза — с морбидным ожирением по сравнению с таковой у женщин с нормальной массой тела [3, 4]. Возрастные ИМТ у больных на 5 кг/м² повышает риск развития рака яичников в среднем на 10% [5, 7, 8].

Особую категорию больных с ожирением составляют больные с морбидным ожирением. Критериями морбидного ожирения являются ИМТ более 40 кг/м² (по данным Всемирной организации здравоохранения) или более 35 кг/м² в сочетании с ассоциированными с ожирением заболеваниями: ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, сердечная недостаточность, сахарный диабет, желчнокаменная болезнь, синдром обструктивного апноэ, остеоартрозы (Национальный институт здоровья США). Россия по частоте ожирения занимает 4-е место, уступая только США, Китаю и Индии [11]. По статистике в России около 3 млн взрослых людей имеют морбидное ожирение [12].

Все это обуславливает высокую частоту гистерэктомий у пациенток с ожирением.

Перспективным в направлении улучшения качества интра- и послеоперационного периода, снижения количества осложнений является внедрение в практику лапароскопического доступа у больных с морбидным ожирением [13—15]. Однако несмотря на то что лапароскопия относится к малоинвазивным хирургическим методам лечения, у больных с морбидным ожирением интраоперационно реализуются все классические факторы риска тромбообразования (триада Вирхова): венозный застой, гиперкоагуляция и повреждение сосудистого эндотелия [16]. Прогрессированию гиперкоагуляции во время лапароскопии способствует как отягощенный соматический статус больных (морбидное ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет), так и создание повышенного внутрибрюшного давления, которое приводит к компрессии нижней полой вены и нарушению циркуляции в основных венозных магистралах [16]. Кроме того,

согласно стратификации риска по шкале J. Caprini [17], наличие онкологических заболеваний и продолжительность лапароскопической операции более 45 мин значительно увеличивают риск развития венозных тромбозомических осложнений (ВТЭО) [17, 18].

Исследований нарушения системы гемостаза и эффективности его коррекции при лапароскопических операциях в гинекологии у пациенток с морбидным ожирением на данный момент нет.

Все это определило цель настоящего исследования: изучение параметров свертывающей системы крови для определения возможности эффективной профилактики тромбозомических осложнений при выполнении лапароскопической гистерэктомии у больных с морбидным ожирением и нормальной массой тела.

Материал и методы

В исследование вошли 82 больные с заболеваниями матки и придатков, которым в период с 2014 по 2016 г. на базе отделения эндоскопической хирургии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» было проведено оперативное лечение в объеме гистерэктомии. В зависимости от наличия ожирения больные были разделены на две группы: 1-я группа — 52 пациентки с морбидным ожирением согласно критериям Национального института здоровья США, 2-я группа — 30 пациенток с нормальной массой тела согласно критериям ВОЗ (ИМТ от 18,5 до 25 кг/м²).

Всем больным была произведена гистерэктомия, при этом у 81 (98,8%) пациентки операция выполнена лапароскопическим доступом, и у 1 пациентки с морбидным ожирением произведена лапароконверсия. Во всех наблюдениях хирургическое лечение проведено под эндотрахеальным наркозом с использованием видеоэндоскопической установки Karl Storz. Инициация лапароскопии у больных с нормальной массой тела выполнена типично, у больных с морбидным ожирением имела ряд особенностей, связанных с введением иглы Вереша, оптического троакара и дополнительных манипуляторов. Вне зависимости от массы тела введение оптического троакара осуществлялось после достижения внутрибрюшного давления до 20 мм рт.ст., операция — на фоне давления 12—14 мм рт.ст. У всех больных операция проводилась в положении Тренделенбурга, при этом вне зависимости от массы тела угол наклона стола составлял 25°. Гистерэктомия у всех больных выполнена типично. В обеих группах гистер-

эктомия чаще сочеталась с вмешательствами на придатках матки, однако в 1-й группе чаще выполнялись аднексэктомии (88,5%), во 2-й группе — тубэктомии (76,6%).

У всех больных проведена оценка риска развития тромбоэмболических осложнений на основании анализа соматических заболеваний, наличия онкологических заболеваний, возраста и длительности оперативного лечения.

В послеоперационном периоде всем больным была проведена профилактика тромбоэмболических осложнений, включающая ношение компрессионного трикотажа, раннюю активизацию, подкожное введение антикоагулянта прямого действия — надропарина кальция по 0,3 мл 2 раза в сутки в течение 3 дней с последующим переходом на таблетированные антикоагулянты (ривароксабан).

С целью динамической оценки системы гемостаза использовали стандартные лабораторные тесты, а также современный высокочувствительный «глобальный» тест тромбодинамики. Учитывая высокий анестезиологический и хирургический риск, для тщательного контроля за системой гемостаза и эффективностью антикоагулянтной терапии все измерения проводили пятикратно: до операции, интраоперационно, перед инъекцией антикоагулянта, через 4 ч после инъекции (на пике действия антикоагулянта) и на 2-е сутки после операции.

Стандартные тесты контроля системы гемостаза включали определение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), фибриногена, протромбинового индекса (ПТИ), антитромбина III (АТ III) и D-димера. С целью определения соответствия дозы антикоагулянта профилактическому диапазону проводилось измерение анти-Ха-фактора активности гепарина. Однако стандартные параметры не позволяют диагностировать претромботическое состояние, требующее наибольшего внимания в послеоперационном периоде, в связи с этим был использован метод тромбодинамики. *Тест тромбодинамики* — метод количественного и качественного измерения коагуляционного состояния плазмы путем определения пространственно-временной динамики роста фибринового сгустка. Основная задача данного метода заключается в оценке интегрального потенциала образования сгустка свертывающей системой крови больной [19]. Измерения проводились с использованием лабораторной диагностической системы Регистратор тромбодинамики. Основные регистрируемые параметры: стационарная скорость роста сгустка (Vst), размер фибринового сгустка через 30 мин после контакта плазмы с активатором (Cs), плотность сгустка (D).

Статистический анализ был выполнен с помощью Microsoft Office Excel 2007, Microsoft Corporation и Statistica 6.

Результаты

Больные с морбидным ожирением имели среднюю массу тела $127,1 \pm 19,7$ кг, средний ИМТ — $48,82 \pm 8,0$ кг/м², при этом 10 женщин имели ИМТ от 50 до 59,9 кг/м², 5 — ИМТ от 60 до 69,9 кг/м² и 1 — более 70 кг/м². Во 2-й группе средняя масса тела и ИМТ составили $64,7 \pm 6,4$ кг и $23 \pm 1,9$ кг/м² соответственно, что отвечало критериям нормальной массы тела по классификации ВОЗ.

Средний возраст больных в 1-й группе составил $56,5 \pm 8,23$ года, преобладали пациентки в постменопаузальном периоде, во 2-й группе — $49,3 \pm 9,43$ года, преобла-

дали пациентки в позднем репродуктивном периоде. Следует отметить, что 38,4% больных с морбидным ожирением и 13,4% с нормальной массой тела были в возрасте старше 60 лет, что значительно увеличивало риск развития тромбоэмболических осложнений по шкале J. Caprini [17].

У всех больных морбидное ожирение сочеталось с тяжелыми экстрагенитальными заболеваниями, преимущественно сердечно-сосудистыми (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, нарушения ритма, хроническая венозная недостаточность, варикозная болезнь), эндокринными (сахарный диабет) и дыхательными (бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких) (табл. 1). Следует отметить, что у каждой второй больной с морбидным ожирением диагностированы варикозная болезнь (55,8%) и сахарный диабет (42,3%), у 15,4% — хроническая венозная недостаточность и тромбоз флебит, у каждой третьей — заболевания дыхательной системы. Очевидно, что сочетание морбидного ожирения с тяжелыми экстрагенитальными заболеваниями приводит к развитию у больных исходной гиперкоагуляции и значительно повышает риск тромбообразования после операции. В отличие от пациенток с ожирением, в группе сравнения гипертоническая и варикозная болезни встречались только у 20% больных, сахарный диабет — только у 6,7%, заболевания дыхательной системы не диагностированы ни у одной пациентки.

Среди показаний к оперативному лечению у пациенток с морбидным ожирением преобладали заболевания эндометрия. При этом у большинства больных имелось гистологическое подтверждение злокачественного (23,1%) или предракового (17,3%) процесса, у 9,6% выявлен рецидив гиперпластического процесса по данным УЗИ. В 17,4% наблюдений патология эндометрия сочеталась с заболеваниями тела матки и/или придатков. У пациенток без ожирения показаниями к гистерэктомии являлись только доброкачественные заболевания, среди которых преобладала симптомная миома матки (33%).

Следует отметить, что рак урогенитальной области относится к группе наиболее опасных опухолей по тромбогенному эффекту [18]. В нашей работе при заключительном морфологическом исследовании после хирургического лечения у каждой второй больной с морбидным ожирением диагностированы злокачественные или предраковые процессы в теле матки и придатках, при этом у каждой третьей (34,6%) диагностирован рак тела матки. Кроме того, у больных с ожирением встречались такие редкие опухоли, как гранулезоклеточная (1,9%) и содержащая клетки Сертоли—Лейдига (1,9%), в одном (1,9%) наблюдении диагностирована карцинома яичника. У всех больных с нормальной массой тела после операции подтвердились доброкачественные образования матки и придатков.

Данные о хирургическом лечении больных обследованных групп представлены в табл. 2.

Мы не выявили увеличения продолжительности операции у больных 1-й группы, однако отметили, что у 92% больных с морбидным ожирением и 86,7% больных с нормальной массой тела длительность лапароскопической операции составила более 45 мин, что значительно увеличивает риск развития тромбоэмболических осложнений по шкале J. Caprini [17].

Объем кровопотери имел тенденцию к возрастанию с увеличением ИМТ, однако максимальный объем кровопотери в обеих группах составил 300 мл.

Таблица 1. Экстрагенитальные заболевания у пациенток обследованных групп

Заболевание	1-я группа		2-я группа		p
	абс.	%	абс.	%	
Гипертоническая болезнь	52	100	6	20	<0,01
Ишемическая болезнь сердца	28	53,8	1	3,3	<0,01
Нарушение ритма сердца (в том числе мерцательная аритмия)	4	7,7	1	3,3	0,6
Инфаркт миокарда	1	1,9	—	—	0,6
Декомпенсированный сахарный диабет 2-го типа	2	3,8	—	—	0,5
Субкомпенсированный сахарный диабет 2-го типа	4	7,7	—	—	0,29
Компенсированный сахарный диабет 2-го типа	16	30,8	1	3,3	<0,01
Сахарный диабет 1-го типа	0	0	1	3,3	0,4
Варикозная болезнь нижних конечностей	29	55,8	6	20	<0,01
Хроническая венозная недостаточность	8	15,4	2	6,7	0,3
Заболевания желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь, хронический панкреатит, гастрит, холецистит)	10	19,2	5	16,7	0,5
Заболевания дыхательной системы (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких)	16	30,8	—	—	<0,01
Заболевания щитовидной железы	4	7,7	4	13,3	0,45
Анемии различной степени	5	9,6	10	33,3	0,02
Остеоартрозы	28	53,9	—	—	<0,01
Рак молочной железы	2	3,8	—	—	0,5

Примечание. Здесь и в табл. 2: p — различие показателей между группами.

Таблица 2. Интра- и послеоперационные показатели у пациенток обследованных групп

Показатель	1-я группа		2-я группа		p
	M±σ	Min—Max	M±σ	Min—Max	
Общая продолжительность операции, мин	89,1±37,7	40—180	98,3±31,7	35—170	0,13
Объем кровопотери, мл	130,4±60,9	50—300	115,4±53,3	50—300	0,25
Длительность госпитализации, дни	3,76±0,71	3—5	3,2±0,88	2—7	<0,01

Результаты исследования системы гемостаза в динамике представлены в табл. 3 и 4. Из этого исследования исключена пациентка, у которой была выполнена лапаро-конверсия.

Исследование с помощью теста тромбодинамики до операции (см. табл. 3) показало наличие гиперкоагуляции у пациенток обеих групп: уровень стационарной скорости роста сгустка (Vst) и его размеры (Cs) превышали допустимые значения нормы ($p < 0,05$), однако статистически значимой разницы между показателями 1-й и 2-й групп не выявлено. По данным коагулограммы (см. табл. 4), до операции только уровень фибриногена у пациенток с морбидным ожирением превышал норму и был статистически выше, чем у пациенток с нормальной массой тела ($p < 0,05$). Возможно, данные отличия связаны с большей чувствительностью теста тромбодинамики по сравнению со стандартными коагулологическими тестами.

Интраоперационно у больных в обеих группах (см. табл. 3, 4) регистрировалось прогрессирование гиперкоагуляции по сравнению с исходными параметрами: уменьшение антитромбина (АТ) III на 22% ($p = 0,02$), снижение АЧТВ на 15% ($p = 0,03$), увеличение концентрации D-димера в 3 раза ($p < 0,01$), тенденция к увеличению стационарной скорости роста сгустка (Vst) на 5% ($p > 0,05$). Мы не выявили во время операции статистически значимых нарушений у пациенток с ожирением по сравнению с больными с нормальной массой тела ($p > 0,05$). Обращало

внимание выраженное снижение АТ III в обеих группах (менее 70%), что является маркером высокого риска развития тромбоэмболических осложнений.

С целью профилактики тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде проводилась терапия с использованием антикоагулянта прямого типа действия — низкомолекулярного гепарина (НМГ) надропарина кальция. Разовая доза была определена в соответствии с клиническими рекомендациями по профилактике венозных тромбозов в послеоперационном периоде в общехирургической практике [18] и составила 0,3 мл (2850 МЕ анти-Ха-фактора активности гепарина). Однако, учитывая выраженность гиперкоагуляционного состояния и риск тромбообразования, в отличие от клинических рекомендаций, у всех больных практиковалось раннее начало антикоагулянтной терапии (в среднем через 4 ч после завершения операции) и двукратное введение препарата в сутки.

Измерение параметров тромбодинамики, коагулограммы, анти-Ха-активности гепарина перед инъекцией препарата и через 4 ч (на пике его концентрации) позволило оценить эффективность разовой дозы антикоагулянта. У всех больных с нормальной массой тела ($n = 30$, 100%) и у 39 (75%) с морбидным ожирением на пике концентрации надропарина кальция в профилактической дозе регистрировалось значимое улучшение параметров гемостаза: уменьшение Vst и Cs ($p < 0,01$), увеличение АТ III ($p < 0,01$),

Таблица 3. Основные параметры теста тромбодинамики при пятикратном исследовании у пациенток обследованных групп, Ме (q1—q3)

Период обследования	Vst, мкм/мин		Cs, мкм		D, усл. ед.	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
До операции	34,3 (32—40,3) *	34,5 (32—39,5)*	1300 (1243—1433)*	1350 (1255—1480)*	31 911,5 (30 492—33 101)	28 982 (28 637—31 165)
Во время операции	36,1 (31,4—47)	36,5 (31,4—40)	1296 (607—1410)	1379,5 (1251—1516)	30 862 (30 116—33 077)	27 300 (26 211—28 964)
Перед введением антикоагулянта	38,4 (33—41,4)	35,2 (29—40,5)	1439,5 (1276—1491)	1464 (1341—1579,8)	33 579 (31 438—34 957)	30 499 (28 460—31 881)
Через 4 ч после введения антикоагулянта	26,1 (22,2—28)***	14,4 (11—20,6)** ***	1148 (1034—1203)***	871 (719—1086)****	32 190 (31 234—34 012)***	29 095 (28 176—29 832)***
2-е сутки — через 4 ч после введения антикоагулянта	27,4 (23,5—33)	28,5 (15—33,2)	1163 (1073—1260)	1059,5 (743—1326)	31 971 (29 887—33 790)	29 605,5 (28 077—30 778)
Референсные значения теста тромбодинамики [19]	20—29	800—1200	15 000—32 000			

Примечание. Различие показателей достоверно: * — по сравнению с референсными значениями ($p < 0,05$); ** — между показателями 1-й и 2-й групп ($p < 0,01$); *** — на пике действия антикоагулянта в пределах одной группы ($p < 0,05$).

Таблица 4. Основные параметры коагулограммы при пятикратном исследовании у пациенток обследованных групп, Ме (q1—q3)

Период обследования	АЧТВ, с (N 26,4—37,5)		Фибриноген, г/л (N 1,8—3,5)		АТ III, % (N 71—115)		D-димер, мг/л (N 0—200)			
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа		
До операции	31,7 (24—29)	29,4 (28—35,4)	97,8 (90—107)	100,8 (92—109)	3,8 (3,4—4,3)	2,6 (2,3—2,9)*	83,7 (76—89)	91,3 (84—94,3)	320 (250—500)	280 (200—440)
Во время операции	26,9 (28—31)**	27,8 (25,5—32)**	96,5 (84—108)	89,7 (84,3—94)	4,0 (3,1—5)	2,4 (2,4—2,6)*	65,4 (50—73,4)**	70,8 (64—81)**	770 (420—960)**	1000 (470—1000)**
Перед введением антикоагулянта	30,4 (30—34)	31,8 (29—37)	96,3 (86—104)	91 (79—101,4)	3,6 (3,1—4)	2,4 (2,3—2,7)*	68,6 (65—80,4)	70,7 (67,4—80,5)	720 (420—1080)	805 (505—1585)
Через 4 ч после введения антикоагулянта	31 (29,2—34)	35 (32,4—38)*	94 (82—106,3)	90 (80—100)	3,8 (3,1—4,3)	2,8 (2,2—3,5)*	78 (66—89)***	80,2 (63—90)***	570 (420—1080)	890 (490—1750)
2-е сутки — через 4 ч после введения антикоагулянта	31,1 (29—34,8)	35 (32,4—37)	97 (85—111)	101 (88—104)	3,8 (3,3—4,6)	3 (2,4—3,5)*	80,3 (68—89,3)	93 (74—94)	680 (460—1120)	570 (340—700)

Примечание. Различие достоверно при сравнении показателей: * — 1-й и 2-й групп ($p < 0,05$); ** — до операции и во время нее ($p < 0,05$); *** — на пике действия антикоагулянта и перед его введением в пределах одной группы. N — референсные значения показателей системы гемостаза (по данным клинической лаборатории Московского областного НИИ акушерства и гинекологии).

тенденция к удлинению АЧТВ, снижению концентрации D-димера и плотности сгустка. У данных больных уровень фактора-анти-Ха-активности гепарина соответствовал его диапазону на введение профилактической дозы [0,2 (0,14—0,3) в 1-й группе, 0,23 (0,13—0,24) во 2-й группе], при этом значения показателей тромбодинамики и коагулограммы у пациенток с ожирением соответствовали нормокоагуляции, у пациенток без ожирения — гипокоагуляции, что является более предпочтительным в послеоперационном периоде.

Отдельно необходимо выделить 12 (23%) больных с морбидным ожирением, у которых на фоне антикоагулянтной терапии не было достигнуто целевых значений фактора-анти-Ха-активности гепарина ($p < 0,1$), соответствующих профилактической дозе НМГ. По сравнению с остальными больными в 1-й группе у данной категории пациенток показатели тромбодинамики и коагулограммы были характерны для умеренной гиперкоагуляции: регистрировались статистически значимо более высокая скорость роста сгустка (23,5 и 34,7 мкм/мин; $p < 0,01$), больший размер сгустка (1129 и 1337,5 мкм; $p < 0,01$), более высокая концентрация фибриногена (3,4 и 4,8 г/л; $p < 0,01$) и D-димера (560 и 1040 пг/л; $p < 0,01$), более низкое значение АЧТВ (32 и 30 с). Мы также отметили, что у данной группы больных ИМТ был статистически значимо более высоким, чем у пациенток с достигнутой нормокоагуляцией на фоне профилактической дозы надропарина кальция: медиана ИМТ у пациенток с неэффективной терапией составила 60,2 (57,2—62,4) кг/м² против 47 (43—49) кг/м² ($p < 0,01$).

На 2-е сутки после операции профилактика тромбоэмболических осложнений с использованием надропарина кальция продолжалась только у больных с морбидным ожирением. При контроле системы гемостаза на 2-е сутки у больных с ожирением по-прежнему регистрировалась норма- или незначительная гиперкоагуляция (см. табл. 3, 4). У женщин с нормальной массой тела на 2-е сутки, несмотря на отмену антикоагулянтной терапии, не было зафиксировано выраженных нарушений системы гемостаза: все параметры тромбодинамики и коагулограммы находились в пределах нормокоагуляции. Это определило необходимость продолжения антикоагулянтной терапии на амбулаторном этапе лечения у пациенток с морбидным ожирением и возможность применения антиагрегантных препаратов у пациенток с нормальной массой тела.

Обсуждение

В настоящее время нет точных данных о частоте развития тромбоэмболических осложнений после эндоскопических операций, в том числе у пациенток с ожирением [16, 20]. Только в одной публикации за последнее время сообщается о развитии венозного тромбоза после проведения лапароскопической гистерэктомии у больных с ожирением (0,9% [21]) и в одной — у больных без ожирения (0,2% [22]). В крупном исследовании J. Giugale и соавт. [23] сообщается об отсутствии разницы в частоте венозных тромбозов и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) у больных с морбидным ожирением при выполнении гистерэктомии открытым и малоинвазивными (лапароскопическим, влагалищным, робот-ассистированным) доступами, однако точная частота не указывается. Обращают внимание следующие данные: у больных со злокачественными опухолями, не получающих соответствующую

профилактику, частота бессимптомного дистального тромбоза глубоких вен составляет 40—60%, проксимального — 10—20%, ТЭЛА — 1—5% [18]. Несмотря на очевидно высокий риск венозных тромбозов, мы обнаружили единичные публикации по изучению изменений системы гемостаза у больных с ожирением при лапароскопических операциях в общехирургической практике [24]. Исследований по нарушению системы гемостаза с использованием как стандартных лабораторных методов, так и с определением пространственно-временной динамики роста сгустка, а также с оценкой эффективности их коррекции при лапароскопических операциях в гинекологии у пациенток с морбидным ожирением на данный момент нет.

Как в российских, так и в зарубежных клинических рекомендациях по профилактике венозных тромбозов после операции сообщается о целесообразности коррекции дозы антикоагулянтных препаратов с учетом массы тела больных, однако подробных инструкций не предоставляется [18, 25, 26]. В официальной инструкции по применению надропарина кальция коррекция дозы в зависимости от массы тела рекомендована только у больных при проведении ортопедических операций, у нехирургических больных с высоким риском тромбообразования (дыхательная недостаточность и/или инфекция дыхательных путей и/или сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда без зубца Q, профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения при гемодиализе, лечение тромбоэмболических осложнений). Следует заметить, что ни в одних рекомендациях четко не обозначено время первого введения антикоагулянта после операции, что, несомненно, влияет на риск развития послеоперационных кровотечений и венозных тромбозов.

Несмотря на то что лапароскопия относится к малоинвазивным методам хирургического лечения, отягощенный соматический статус у больных с ожирением, высокая частота онкогинекологических заболеваний значительно повышают риск развития тромбозов в послеоперационном периоде. Подбор оптимальной профилактической антикоагулянтной терапии у больных с морбидным ожирением осложняется не только более высоким объемом кровопотери во время операции и риском послеоперационного кровотечения, но и наличием объективных технических трудностей для достижения адекватного гемостаза по сравнению с пациентками нормального телосложения.

Наиболее значимыми факторами риска развития тромбоэмболических осложнений, согласно шкале J. Sarçinli, являются тяжелые соматические заболевания (инфаркт, инсульт, нарушение функции дыхания, сердечная недостаточность, варикозное расширение вен нижних конечностей и т.д.), ИМТ > 25 кг/м², возраст старше 60 лет, длительность лапароскопической операции более 45 мин, онкологические заболевания.

В нашем исследовании у всех больных с морбидным ожирением диагностированы такие тяжелые соматические заболевания, как сердечно-сосудистые, сахарный диабет, варикозная болезнь, заболевания дыхательной системы. Все это является фактором развития исходной гиперкоагуляции у больных с ожирением и высокого риска тромбообразования после операции. Злокачественные и предраковые образования в урогенитальной области (эндометрия и/или яичников) диагностированы у каждой второй больной с морбидным ожирением. По данным ли-

тературы, рак урогенитальной зоны относится к числу наиболее тромбогенных. Дополнительными факторами риска развития тромбоэмболических осложнений у больных с ожирением являлись возраст старше 60 лет (38,4%), длительность операции более 45 мин (92%).

При исследовании системы гемостаза интраоперационно мы не выявили влияния ожирения на выраженность гиперкоагуляции. В послеоперационном периоде длительность нарушений системы гемостаза достоверно зависела от наличия ожирения. Начало антикоагулянтной терапии до оперативного лечения может значительно повысить объем кровопотери. Следует отметить, что объем кровопотери статистически значимо выше у больных с ожирением по сравнению с пациентками с нормальной массой тела даже при начале антикоагулянтной терапии после операции.

Учитывая выраженность нарушений гемостаза во время операции, по данным стандартных коагулологических тестов и тромбодинамики, значительное возрастание риска тромбообразования по уровню АТ III, предпочтительным является раннее начало терапии после операции (в среднем через 4–6 ч). Регистрирование выраженной гиперкоагуляции через 12 ч после введения надропарина кальция обуславливает целесообразность двукратного введения НМГ в сутки. По нашим данным, при расчете разовой дозы надропарина кальция следует учитывать следующее: разовая доза 0,3 мл (2850 МЕ анти-Ха-фактора активности гепарина) у всех больных с ИМТ до 25 кг/м² является адекватной для профилактики венозных тромбозов, поскольку приводит к развитию умеренной гипокоагуляции, значения анти-Ха-фактора активности гепарина соответствуют диапазону для профилактической дозы НМГ; разовая доза 0,3 мл (2850 МЕ анти-Ха-фактора активности гепарина) у больных с ИМТ более 40 кг/м² является недостаточной для профилактики венозных тромбозов, поскольку не приводит к достижению умеренной гипокоагуляции.

Таким образом, очевидна невозможность применения общепринятых схем профилактики венозных тромбозов у больных с морбидным ожирением, что требует разработки индивидуального подхода. На основании объективных данных (тесты коагулограммы, тромбодинамика) мы дока-

зали целесообразность раннего начала терапии после операции, необходимость увеличения суточной дозы надропарина кальция за счет увеличения разовой дозы и кратности введения препарата. Мы считаем, что расчет дозы будет более объективным с учетом не только массы тела больных, но и весоростового соотношения — ИМТ.

Выводы

1. У больных с морбидным ожирением должно проводиться раннее начало антикоагулянтной терапии — первое введение препарата осуществляют через 3–4 ч после завершения операции.

2. Расчет разовой дозы надропарина кальция проводится в зависимости от ИМТ больных:

— у больных с ИМТ 35–50 кг/м² на фоне разовой дозы 0,3 мл (2850 МЕ анти-Ха-фактора активности гепарина) регистрируется нормокоагуляция, что диктует необходимость увеличения разовой дозы антикоагулянта;

— у больных с ИМТ более 50 кг/м² разовая доза 0,3 мл (2850 МЕ анти-Ха-фактора активности гепарина) приводит к незначительному снижению выраженности гиперкоагуляции, по данным коагулологических тестов, регистрируется умеренная гиперкоагуляция, что свидетельствует о недостаточной эффективности антикоагулянтной терапии и индивидуальной коррекции разовой дозы препарата.

3. Введение антикоагулянта должно осуществляться 2 раза в сутки (каждые 12 ч), в течение 3–5 сут после операции.

4. Антикоагулянтную терапию целесообразно продолжать на амбулаторном этапе лечения с использованием таблетированных антикоагулянтов прямого действия, режим и длительность которых регламентированы клиническими рекомендациями (профилактические дозы).

Очевидна необходимость продолжения исследований для определения разовой дозы и длительности приема антикоагулянта в зависимости от ИМТ пациенток с морбидным ожирением.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Берлев И.В., Ульрих Е.А., Сапаров А.Б., Некрасова Е.А., Микая Н.А., Урманчиева А.Ф. Лапароскопическая гистерэктомия при раке эндометрия у пациенток с ожирением. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2014;63:6:21–31. [Berlev IV, Ul'rikh EA, Saparov AB, Nekrasova EA, Mikaya NA, Urmancheeva AF. Laparoscopic hysterectomy with for endometrial cancer in obese patients. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2014;63:6:21–31. (In Russ.)].
2. Берлев И.В., Урманчиева А.Ф., Сапаров А.Б., Хаджимба А.В., Некрасова А.В. Лапароскопическая пангистерэктомия с тазовой лимфодиссекцией при раке тела матки у больных с ожирением. *Вопросы онкологии*. 2014;60:3:327–334. [Berlev IV, Urmancheeva AF, Saparov AB, Hadzhimba AV, Nekrasova AV. Laparoscopic radical hysterectomy with pelvic lymph node dissection for endometrial cancer in obese patients. *Voprosy onkologii*. 2014;60:3:327–334. (In Russ.)].
3. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome — a new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Journal compilation Diabetes UK. Diabet Med*. 2006;23:469–480.
4. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JJ, Donato KA. Harmonizing the metabolic syndrome. *Circulation*. 2009;120:16:1640–1645.
5. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Ovarian cancer and body size: individual participant meta-analysis including 25,157 women with ovarian cancer from 47 epidemiological studies. *PLoS Med*. 9;4:e1001200. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001200>
6. Arnold M, Pandeya N, Bymes G, Renehan AG, Stevens GA, Ezzati M, Ferlay J, Miranda JJ, Romieu I, Dikshit R, Formand D, Soerjomataram I. Global burden of cancer attributable to high

- body-mass index in 2012: a population base study. *Lancet Oncol.* 2015;16:1:36-46.
7. Nagle CM, Dixon SC, Jensen A, Kjaer SK. Obesity and survival among women with ovarian cancer: results from the Ovarian Cancer Association Consortium. *Br J Cancer.* 2015;113:5:817-826.
 8. Olsen CM, Nagle CM, Whiteman DC, Ness R. Obesity and risk of ovarian cancer subtypes: evidence from the Ovarian Cancer Association Consortium. *Endocr Relat Cancer.* 2013;20:2:251-262.
 9. Schmandt RE, Iglesias DA, Co NN. Understanding obesity and endometrial cancer risk: opportunities for prevention. *Obstet Gynecol.* 2011;205:518-525.
 10. Laughlin SK, Schroeder JC, Baird DD. New directions in the epidemiology of uterine fibroids. *Seminars in reproductive medicine.* 2010;28:3:204-217.
 11. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, Mullany EC, Biryukov S, Abbafati C, Abera SF, Abraham JP. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980—2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet.* 2014;384:9945:766-781.
 12. Ершова Е.В., Трошина Е.А., Федорова О.С., Бутрова С.А. Морбидное ожирение — возможности консервативной терапии. *Ожирение и метаболизм.* 2010;4:40-43. [Ershova EV, Troshina EA, Fedorova OS, Butrova SA. Morbid obesity — opportunities of conservative therapy. *Ozhirenie i metabolism.* 2010;4:40-43. (In Russ.)].
 13. Giugale LE, Di SN, Smolkin ME, Havrilesky LJ, Modesitt SC. Beyond mere obesity: effect of increasing obesity classifications on hysterectomy outcomes for uterine cancer/hyperplasia. *Gynecol Oncol.* 2012;127:326-331.
 14. Yu CK, Cutner A, Mould T, Olaitan A. Total laparoscopic hysterectomy as a primary surgical treatment for endometrial cancer in morbidly obese women. *BJOG.* 2005;112:115-117.
 15. Shah DK, Vitonis AF, Missmer SA. Association of body mass index and morbidity after abdominal, vaginal, and laparoscopic hysterectomy. *Obstet Gynecol.* 2015;125:3:589-598.
 16. Ninh TN, Bruce MW. The Physiologic effects of pneumoperitoneum in the morbidly obese. *Ann Surg.* 2005;241:219-226.
 17. Caprini JF, Arcelus JI, Hasty JH, Tamhane AC, Fabrega F. Clinical assessment of venous thromboembolic risk in surgical patients. *Semin Thromb Hemost.* 1991;17:Suppl 3:304-312.
 18. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). Координаторы проекта Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И. *Флебология.* 2015; 4:2:2-52. [Russian clinical recommendations on diagnostics, treatment and prevention of venous thromboembolism. Eds. Bokeriya LA, Zatevakhin II, Kirienko AI. *Flebologiya.* 2015;4:2:2-52. (In Russ.)].
 19. Атауллаханов Ф.И., Баландина А.Н., Варданян Д.М., Верхолотова Ф.Ю., Вуймо Т.А., Карамзин С.С., Крылов А.Ю., Момот А.П., Парунов Л.А., Поletaev А.В., Полохов Д.М., Серебрянский И.И., Синауридзе Е.И., Ступин В.А., Тараненко И.А., Черняков А.В., Шулуток Е.М. *Применение теста тромбодинамики для оценки состояния системы гемостаза: учебно-методические рекомендации.* Под ред. Шулуток А.М. М. 2015;72. [Ataullakhanov FI, Balandina AN, Vardanyan DM, Verkholomova FYu, Vuimo TA, Karamzin SS, Krylov AYu, Momot AP, Parunov LA, Poletaev AV, Polokhov DM, Serebriiskii II, Sinauridze EI, Stupin VA, Taranenko IA, Chernyakov AV, Shulutko EM. Thrombodynamics is a method to assess the condition of hemostasis system. Ed. Shulutko AM. Moscow. 2015;72. (In Russ)].
 20. Nguyen NT, Cronan M, Braley S. Duplex ultrasound assessment of femoral venous flow during laparoscopic and open gastric bypass. *Surg Endosc.* 2003;17:285-290.
 21. Heinberg EM, Crawford BL, Weitzen SH. Total laparoscopic hysterectomy in obese versus nonobese patients. *Obstet Gynecol.* 2004;103:674-680.
 22. Chopin N, Malaret JM, Lafay-Pillet MC, Fotso A, Foulot H, Chapron C. Total laparoscopic hysterectomy for benign uterine pathologies: obesity does not increase the risk of complications. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2009;24:3057-3062.
 23. Giugale LE, Di SN, Smolkin ME, Havrilesky LJ, Modesitt SC. Beyond mere obesity: effect of increasing obesity classifications on hysterectomy outcomes for uterine cancer/hyperplasia. *Gynecol Oncol.* 2012;127:326-331.
 24. Галимов О.В., Ханов В.О., Зиганшин Д.М. Оптимизация хирургического лечения желчнокаменной болезни у пациентов с избыточной массой тела и ожирением. *Эндоскопическая хирургия.* 2007;4:26-30. [Galimov OV, Khanov VO, Ziganshin DM. The features of surgical treatment of gallstone disease in patients with excess weight and obesity. *Endoskopicheskaya khirurgiya.* 2007;4:26-30. (In Russ.)].
 25. Елизарова А.Л., Маджуга А.В., Сомонова О.В., Черкасов В.А. *Клинические рекомендации по профилактике и лечению тромбоэмболических осложнений у онкологических больных.* М. 2014;8. [Elizarova AL, Madzhuga AV, Somonova OV, Cherkasov VA. Clinical recommendations for the prevention and treatment of thrombosis in oncological patients. Moscow. 2014;8. (In Russ)].
 26. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, Karanicolas PJ, Arcelus JI, Heit JA, Samama CM. American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141:2 Suppl:e227S-e277S.

Поступила 16.08.17