

Е.Н. Клигуненко, Д.А. Криштафор

Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины»

Тромбопрофилактика при ожирении: обзор современных рекомендаций

Общая дисрегуляция метаболического гомеостаза (метаболический синдром), сопровождающая ожирение, приводит к инсулинорезистентности, атерогенной дислипотеинемии и артериальной гипертензии, которые формируют благоприятный фон для развития венозного тромбоэмболизма. Ожирение в 2–5 раз повышает риск тромбоэмболических осложнений после хирургических вмешательств, что требует особых подходов к тромбопрофилактике. Современные мировые рекомендации предусматривают мультимодальность тромбопрофилактики с ранней активизацией больного и сочетанием механических и фармакологических средств. При этом предпочтение отдают низкомолекулярным гепаринам, дозу которых повышают в соответствии с индексом массы тела и степенью риска. Фармакологическую профилактику у пациентов с ожирением и высоким риском венозного тромбоэмболизма рекомендуют продолжать до 10–15 дней после выписки из стационара.

Ключевые слова: ожирение, метаболический синдром, венозный тромбоэмболизм, тромбопрофилактика.

По данным Всемирной организации здравоохранения, в период 1975–2016 гг. частота ожирения возросла в три раза. В 2016 г. >1,9 млрд людей в возрасте >18 лет (39% взрослого населения Земли) имели избыточную массу тела, >650 млн (13%) — ожирение. Хотя ранее избыточную массу тела и ожирение считали проблемой стран с высоким уровнем дохода, сейчас их частота возрастает в странах со средним и низким уровнями дохода, особенно в городах. В США частота ожирения с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м² достигает 36,2%, в Украине — 24,1% (World Health Organization, 2018).

Ожирение характеризуется более выраженным, чем в норме, развитием жировой ткани, при котором ее доля составляет $\geq 30\%$ общей массы тела. При этом возрастает масса и других компонентов (мышц, костей, жидких сред), но их прирост значительно меньше, чем прирост массы жировой ткани (Janmahasatian S. et al., 2005). Описывают два основных типа накопления жира. Первый — «центральное», или «андроидное» (по мужскому типу) ожирение — чаще отмечается у мужчин и характеризуется преимущественным накоплением жировой ткани в средней и верхней части тела. Второй — «периферическое», или «гинекоидное» (по женскому типу) ожирение — чаще отмечают у женщин, с распределением жира в бедрах и ягодицах (Brodsky J.B., Lemmens H.J.M., 2012).

Жировая ткань не только служит энергетическим депо, но и функционирует как активный паракринный и эндокринный орган, который вырабатывает цитокины, гормоны и другие биологически активные медиаторы, называемые в общем адипокинами. Под адипокинами понимают любую биологически активную субстанцию, вырабатываемую адипоцитами или другими клетками, находящимися в жировой ткани, такими как макрофаги и клетки стромы (de Leal V.O., Mafra D., 2013). Наиболее интенсивно их вырабатывает висцеральный жир брюшной полости, присутствующий в больших количествах при центральном типе ожирения. Некоторые адипокины (например лептин) регулируют аппетит и потребление энергии, другие — модулируют чувствительность к инсулину (резистин и висфатин), кислородную емкость, метаболизм липидов и функцию клеток сердечно-сосудистой системы (Blokhin I.O., Lentz S.R., 2013). Поэтому ожирение ассоциируется с общей дисрегуляцией метаболического гомеостаза (метаболическим синдромом — МС), что приводит к инсулинорезистентности, дислипидемии, неадекватной регуляции артериального давления (АД), повышению риска развития сахарного диабета (СД), сердечно-сосудистых заболеваний, хронической болезни почек и опухолей (Tchernof A., Despres J.P., 2013).

Термин «метаболический синдром» впервые предложен G.M. Reaven в 1988 г. Сегодня используют >16 альтернативных названий, наиболее известные — «синдром X» и «смертельный квартет». Последний термин отражает повышенную летальность и четыре основных компонента МС: ожирение по мужскому типу, СД или инсулинорезистентность, атерогенную дислипотеинемии и артериальную гипертензию (АГ) (Oladejo A.O., 2011).

Для оценки степени ожирения используют ИМТ, вычисляемый по формуле:

$$\text{ИМТ} = \frac{p}{h^2},$$

где p — масса тела (кг), h — рост (м).

Помимо ИМТ, для диагностики МС используют диагностические критерии, предложенные экспертами Национальной образовательной программы по холестерину (National Cholesterol Education Program — NCEP) в 2001 г.:

- абдоминальное ожирение (окружность талии у женщин >88 см, у мужчин >102 см);
- гипертриглицеридемия ($>1,5$ г/л);
- снижение уровня липопротеидов высокой плотности в крови (у женщин $<0,4$ г/л, у мужчин $<0,5$ г/л);
- повышение АД $>130/85$ мм рт. ст. или ранее выявленная АГ, даже если АД поддерживается на более низком уровне с помощью лекарственной терапии;
- гликемия натощак $>6,1$ ммоль/л.

Наличие у пациента трех из пяти вышеперечисленных критериев позволяет диагностировать у него МС (Oladejo A.O., 2011).

Адипоциты вырабатывают провоспалительные цитокины, способствующие заселению жировой ткани макрофагами (Tchernof A., Despres J.P., 2013). С увеличением объема жировой ткани макрофаги в ней прогрессивно накапливаются. Это в большей мере касается висцерального жира, а не подкожной жировой клетчатки (Han M.S. et al., 2013). Усилению воспаления способствует транзиторная гипоксия быстро растущей и плохо васкуляризированной жировой ткани. Ремоделированная воспалением микросреда жировой ткани приводит к поляризации макрофагов в активированную провоспалительную форму (Balistreri C.R. et al., 2010). Активированные макрофаги взаимодействуют с адипоцитами и преадипоцитами, что дополнительно повышает секрецию и системную циркуляцию провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли (tumor necrosis factor — TNF)- α , интерлейкин (interleukin — IL)-6 и -1 β , вызывая воспаление в клетках печени и эндотелия и поддерживая состояние системного воспаления (van Gaal L.F. et al., 2006).

Стимуляция эндотелия сосудов, тромбоцитов и других циркулирующих клеток провоспалительными цитокинами способствует активации прокоагулянтных факторов и молекул адгезии, угнетению антикоагулянтных регуляторных белков, повышению генерации тромбина и активации тромбоцитов (Levi M. et al., 2012). Провоспалительные цитокины адипоцитов, такие как TNF- α и IL-6, стимулируют выброс тканевого фактора из эндотелиальных клеток и моноцитов (Levi M. et al., 2006). Воспаление низкой интенсивности также ассоциируется с дисрегуляцией эндогенных антикоагулянтных механизмов, включая ингибитор пути тканевого фактора, антитромбин и систему протеина С (Levi M. et al., 2012). Воздействием провоспалительных цитокинов на гепатоциты и клетки эндотелия прово-

цирует повышение таких факторов свертывания, как фибриноген, фактор фон Виллебранда и фактор VIII (Tichelaar Y.I. et al., 2012).

Наряду с эндотелием сосудов и гепатоцитами, жировая ткань синтезирует ингибитор активатора плазминогена (ИАП)-1, который ингибирует как тканевую активатор плазминогена, так и активатор плазминогена урокиназного типа, что значительно угнетает процесс фибринолиза. Повышенная выработка ИАП-1 особенно характерна для висцеральной жировой ткани и центрального типа ожирения (Ouchi N. et al., 2011). **TNF- α также способствует повышению продукции ИАП-1, что позволяет связать угнетение фибринолиза с присутствием ожирению воспалением низкой интенсивности (Lijnen H.R., 2009).**

Помимо этого, среди адипокинов, вырабатываемых жировой тканью, есть вещества как с протромботическим (лептин, резистин, висфатин, ИАП-1), так и с антитромботическим действием. Лептин, ответственный за регулирование аппетита, через лептиновые рецепторы активирует тромбоциты и клетки эндотелия, стимулирует синтез тромбоксана и активацию фибриногеновых рецепторов $\alpha\text{IIb}\beta_3$, что увеличивает агрегацию тромбоцитов (Dellas C. et al., 2007). В эндотелии лептин повышает продукцию С-реактивного белка, что усугубляет эндотелиальную дисфункцию (Raune G.A. et al., 2010). **Резистин, ассоциирующийся с инсулинорезистентностью, и висфатин (белок, синтезируемый висцеральным жиром, имитирующий действие инсулина) непосредственно активируют эндотелий сосудов, повышая уровень протромботических адгезивных молекул и медиаторов воспаления, таких как моноцитарный хемотаксический белок (monocyte chemoattractant protein — MCP)-1 (Dahl T.V. et al., 2012). Повышение уровня висфатина в макрофагах, находящихся в атеросклеротических бляшках, может вызывать разрыв бляшки и последующий тромбоз мозговых и коронарных артерий (Dahl T.V. et al., 2007).**

К антитромботическим адипокинам относят адипонектин и апелин. Адипонектин способен уменьшать взаимодействие лейкоцитов с эндотелием и угнетать пролиферацию клеток гладких мышц (Ouedraogo R. et al., 2007). Он стимулирует продукцию оксида азота в эндотелиальных клетках и синтез противовоспалительного IL-10 в макрофагах, угнетает синтез тканевого фактора как в эндотелии, так и в макрофагах (Okamoto Y. et al., 2013). При прогрессировании ожирения уровень адипонектина в крови снижается (de Leal V.O., Mafrá D., 2013). **Уровень апелина, напротив, при ожирении увеличивается.** Так, в эксперименте на мышах введение экзогенного апелина оказывало противовоспалительный эффект, повышало биодоступность эндотелиального оксида азота, уменьшало выраженность атеросклероза и предотвращало формирование аневризм (McLean D.L. et al., 2012).

В последние два десятилетия возрастает интерес к микроРНК (miR) — малым некодирующим молекулам РНК, которые в норме модулируют физиологические процессы путем посттранскрипционной регуляции экспрессии генов (Almeida M.I. et al., 2011). **Эти молекулы играют важную роль в патофизиологии ожирения и его тромботических осложнений.** Некоторые из них (miR-33) влияют на обмен липидов и развитие атеросклероза, другие (miR-421, miR-30) подавляют выработку ИАП-1, что предполагает их прямое антитромботическое действие (Marchand A. et al., 2012). miR-126, уровень которой заметно снижается при ожирении, также имеет антитромботический эффект, в том числе угнетение экспрессии эндотелиальных адгезивных молекул (Zampetaki A. et al., 2010). miR-21 угнетает экспрессию эндотелиального антиоксидантного фермента, супероксиддисмутазы-2, таким образом способствуя оксидативному стрессу и снижая биодоступность эндотелиального оксида азота (Fleissner F. et al., 2010). Кроме того, экспрессия генов в тромбоцитах, не имеющих ядра, в основном регулируется посттранскрипционными механизмами, такими как микроРНК (Blokhih I.O., Lentz S.R., 2013).

Помимо непосредственного влияния адипокинов на гемостаз, протромботическое действие ожирения обуславливают сопутствующие проявления МС. Обструктивное апноэ во сне (ОАС) при ожирении связано как с анатомическими изменениями (сужение дыхательных путей из-за отложений жира в окружающих тканях), так и с изменением работы дыхательного центра. ОАС отмечается у 40–90% пациентов с ожирением и приводит к гиперкоагуляции и легочной гипертензии (ЛГ), которые, в свою очередь, являются дополнительными факторами риска венозной тромбоземболии (ВТЭ) (Hong S.N. et al., 2017). СД 2-го типа ассоциируется с повышенной

реактивностью тромбоцитов и гликированием гемоглобина, протромбина, фибриногена и других факторов свертывания, что усугубляет коагулопатию (Westein E. et al., 2017). **Атеросклероз и АГ повышают риск тромбоза за счет эндотелиальной дисфункции и активации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза (Konukoglu D., Uzun H., 2017).**

Связь ожирения с ВТЭ подтверждается клиническими данными. По результатам нескольких метаанализов, частота первичной ВТЭ среди пациентов с ожирением в 2 раза выше, чем среди пациентов с нормальным ИМТ (Ageno W. et al., 2008; Fontaine G.V. et al., 2016). Частота повторных ВТЭ составляла 16,7% при ИМТ 25–30 кг/м², 17,5% — при ИМТ >30 кг/м² в сравнении с 9,3% у пациентов с нормальной массой тела (Streiff M.B., 2015).

Частота ВТЭ после бариатрических операций колеблется в пределах 0,3–3,3%. После малоинвазивных вмешательств, таких как лапароскопическое бандажирование желудка, частота ВТЭ составляла 0,8%, что достоверно меньше, чем при лапароскопическом (2,7%) и открытом (3,3%) наложении обходного желудочного анастомоза. Кроме того, у бариатрических пациентов фактором риска ВТЭ был возраст >55 лет (относительный риск (ОР) 1,89; 95% доверительный интервал 1,01–3,55) (Froehling D.A. et al., 2013). В проспективном исследовании М.Н. Jamal и соавторов (2015), включившем 4293 пациента с ожирением, риск послеоперационной ВТЭ у пациентов с морбидным ожирением возрастал с возрастом, ИМТ >50 кг/м² и применением открытых вмешательств. В небариатрической хирургии ИМТ >30 кг/м² является независимым фактором риска ВТЭ. В зависимости от ИМТ при операциях на позвоночнике частота ВТЭ возрастает в 5,8, при холецистэктомии — в 2,4, при артроскопических операциях — в 1,5–2,4 раза (Phan K. et al., 1976; Henry M.L. et al., 2019; Nicolay R.W. et al., 2019). У пациентов стационара ИМТ >25 кг/м² повышает риск ВТЭ в 2,7 раза (Chen Y. et al., 2017).

Кроме собственно ожирения как такового, повышенный риск ВТЭ обуславливают сердечная недостаточность, ЛГ, гиперкоагуляция, ВТЭ в анамнезе, венозный стаз, варикозная болезнь (ВБ) и анамнез хирургических вмешательств в области таза. У больных с морбидным ожирением ВТЭ обуславливают длительная иммобилизация или даже длительные оперативные вмешательства, а также характерные для большинства таких больных полицитемия, высокий уровень насыщенных жирных кислот и холестерина в крови и СД 2-го типа (Brodsky J.B., Lemmens H.J.M., 2012).

К независимым факторам риска ВТЭ относят (Pannucci C.J. et al., 2012):

- беременность (ОР 7,80; p=0,044);
- активный онкологический процесс (ОР 3,66; p=0,005);
- возраст 41–59 (ОР 1,72; p=0,008) и >60 лет (ОР 2,48; p<0,001);
- ИМТ \geq 40 кг/м² (ОР 1,81; p=0,015);
- длительность оперативного вмешательства \geq 120 мин (ОР 1,69; p=0,027);
- артроскопическая хирургия (ОР 5,16; p<0,001);
- хирургия сафено-фemorального соединения (ОР 13,20; p<0,001);
- операции на венах без вовлечения большой подкожной вены (ОР 15,61; p<0,001).

Учитывая патогенетические особенности ожирения, специфические факторы риска ВТЭ у пациентов с ожирением также включают (Venclauskas L. et al., 2018): возраст >55 лет, ИМТ \geq 55 кг/м², ВТЭ в анамнезе, ВБ, ОАС, гиперкоагуляцию, ЛГ.

Контроль массы тела приводит к обратному развитию протромботических эффектов ожирения. К сожалению, на сегодня не существует единого подхода к профилактике и лечению тромбоза у пациентов с ожирением. Более того, клиническое использование стандартной антикоагулянтной и антиагрегантной терапии у таких больных ограничено ввиду нехватки информации о влиянии повышенного ИМТ на их эффективность и безопасность (Blokhih I.O., Lentz S.R., 2013). В большинстве клинических исследований по антитромботическим препаратам больные ожирением находятся в группе исключения, а существующие исследования в основном носят наблюдательный и ретроспективный характер (Blokhih I.O., Lentz S.R., 2013; Venclauskas L. et al., 2018).

Тромбопрофилактика (ТП) должна быть мультимодальной и включать: раннюю мобилизацию пациента, механическую ТП (перемежающаяся пневматическая компрессия (ППК) или градуированные компрессионные чулки), фармакологическую ТП (низко-

молекулярные гепарины (НМГ) или нефракционированный гепарин (НФГ) в низких дозах) (Bartlett M.A. et al., 2015).

ППК обычно сочетают с другими методами ТП, однако исследования не показали достоверных различий между изолированным применением ППК (с добавлением НМГ в случае выявления факторов высокого риска) и комбинацией ППК с НМГ в бариатрической хирургии (Gagner M. et al., 2012; Frantzides C.T. et al., 2012). Градуированные компрессионные чулки не признаны реально эффективными в профилактике ВТЭ, и от их использования во многих центрах отказались (Brodsky J.B., Lemmens H.J.M., 2012).

Сегодня нет единого мнения относительно выбора антикоагулянтов. По некоторым данным рекомендуется предпочитать НФГ в низких дозах, поскольку доказательная база применения НМГ у больных ожирением недостаточна. Кроме того, у пациентов с ИМТ >35 кг/м² отмечают вариабельность подкожной абсорбции НМГ, вследствие чего НМГ в терапевтических дозах могут повышать риск кровотечений (Department of Health, Australia, 2016). По данным N.J. Birkmeyer и соавторов (2012), частота ВТЭ достоверно снижается при применении НМГ по сравнению с НФГ в низких дозах. В исследовании S.N. Kothari и соавторов (2007) пациенты получали 40 мг эноксапарина до операции и 2 раза в сутки до момента выписки либо 5000 ЕД гепарина до операции и 3 раза в сутки до момента выписки. Достоверных различий в частоте ВТЭ не выявлено, однако в группе НМГ достоверно чаще отмечали послеоперационные кровотечения (Kothari S.N. et al., 2007). Вместе с тем Европейские рекомендации по тромбопрофилактике (Venclauskas L. et al., 2018) отдают предпочтение НМГ (1С). Проспективное двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование K.E. Steele и соавторов (2015) показало преимущества фондапаринукса перед эноксапарином в бариатрической хирургии. При применении фондапаринукса уровни анти-Ха находились в пределах терапевтических значений у 74% пациентов против 32% в группе эноксапарина, частота кровотечений — 3% против 5,1%.

Показана эффективность НМГ в дозе 3000–4000 анти-Ха ЕД 2 раза в сутки у пациентов с низким и 4000–6000 анти-Ха ЕД 2 раза в сутки — высоким риском ВТЭ (Woo H.D., Kim Y.J., 2013; Shelkrot M. et al., 2014). При этом у пациентов с низким риском увеличение дозы не сопровождалось снижением частоты ВТЭ, но повышало концентрацию анти-Ха в крови выше терапевтической и увеличивало частоту кровотечений (Imberti D. et al., 2014). Данные трех проспективных исследований показали преимущества пролонгированного применения антикоагулянтов (до 10–15 дней, включая период после выписки из стационара) перед назначением НМГ только до и после операции. Частота ВТЭ достоверно снижалась с 4,5 до 1,2%, послеоперационных кровотечений — с 5,3 до 0,6% (Cossu M.L. et al., 2007; Ojo P. et al., 2008; Raftopoulos I. et al., 2008).

К применению НМГ в высоких дозах (4000–6000 анти-Ха ЕД подкожно каждые 12 ч) в литературе отношение также неоднозначное. A. Steib и соавторы (2016) сравнивали три схемы дозирования НМГ у пациентов с желудочным шунтированием: 4000 и 6000 анти-Ха ЕД однократно или 4000 анти-Ха ЕД 2 раза в сутки. Анти-Ха-активность достоверно чаще находилась в пределах нормы у пациентов, получавших НМГ в дозе 6000 анти-Ха ЕД однократно. J. Sebaaly, K. Covert (2018) также рекомендуют вводить НМГ в дозе 4000 анти-Ха ЕД 2 раза при ИМТ 40–50 кг/м² поверхности тела и 6000 анти-Ха ЕД однократно — при ИМТ >50 кг/м² поверхности тела. Таким образом, НМГ у больных ожирением вводят либо двукратно (4000 анти-Ха ЕД каждые 12 ч), либо однократно (6000 анти-Ха ЕД 1 раз в сутки).

Европейское общество анестезиологов (European Society of Anaesthesiology — ESA) рекомендует следующую тактику ТП у больных ожирением:

- НМГ предпочтительнее, чем НФГ в низких дозах (1С);
- в небариатрической хирургии при наличии показаний к ТП у пациентов с ИМТ >40 кг/м² поверхности тела может быть целесообразным применение НМГ в более высоких профилактических дозах (3000–4000 анти-Ха ЕД подкожно каждые 12 ч) (2С);
- в бариатрической хирургии для пациентов с низким риском ВТЭ рекомендовано применение НМГ в дозе 3000–4000 анти-Ха ЕД (в зависимости от ИМТ) подкожно каждые 12 ч (2В);
- в бариатрической хирургии для пациентов с высоким риском ВТЭ рекомендовано применение НМГ в дозе 4000–6000 анти-Ха ЕД подкожно каждые 12 ч (2В);

- при высоком риске ВТЭ рекомендуют продленную ТП до 10–15 дней после выписки;
- при лапароскопических бариатрических операциях у пациентов с ожирением риск ВТЭ ниже по сравнению с таковым при открытых операциях;
- у пациентов с низким риском ВТЭ во время и после бариатрических операций рекомендуют применение только антикоагулянтов или ППК (2С);
- у пациентов с высоким риском ВТЭ (возраст >55 лет, ИМТ >55 кг/м², ВТЭ в анамнезе, ВБ, ОАС, гиперкоагуляция, ЛГ) во время и после бариатрических операций рекомендуют сочетать ППК с введением антикоагулянтов (1С) (Venclauskas L. et al., 2018).

Применение кава-фильтров перед операцией у пациентов высокого риска и лиц со сверхожирением (ИМТ >50 кг/м²) не показало снижения частоты тромбоэмболии легочной артерии, но повышало риск таких осложнений, как миграция фильтра и тромбоз нижней полой вены (Birkmeyer N.J. et al., 2010; Gargiulo N.J. et al., 2010). Показана как более высокая частота тромбоэмболии легочной артерии у пациентов с установленными кава-фильтрами (Birkmeyer N.J. et al., 2013), так и более низкая (Overby D.W. et al., 2009). Отсутствие однозначных данных не позволяет включить кава-фильтры в современные рекомендации.

Список использованной литературы

- Agno W., Becattini C., Brighton T. et al. (2008) Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation*, 117: 93–102.
- Almeida M.I., Reis R.M., Calin G.A. (2011) MicroRNA history: discovery, recent applications, and next frontiers. *Mutat. Res.*, 717: 1–8.
- Balistreri C.R., Caruso C., Candore G. (2010) The role of adipose tissue and adipokines in obesity-related inflammatory diseases. *Mediators Inflamm.*, 2010: 802078.
- Bartlett M.A., Mauck K.F., Daniels P.R. (2015) Prevention of venous thromboembolism in patients undergoing bariatric surgery. *Vasc. Health Risk Manag.*, 11: 461–477.
- Birkmeyer N.J., Finks J.F., Carlin A.M. et al. (2012) Comparative effectiveness of unfractionated and low-molecular-weight heparin for prevention of venous thromboembolism following bariatric surgery. *Arch. Surg.*, 147: 994–998.
- Birkmeyer N.J., Finks J.F., English W.J. et al. (2013) Risks and benefits of prophylactic inferior vena cava filters in patients undergoing bariatric surgery. *J. Hosp. Med.*, 8: 173–177.
- Birkmeyer N.J., Share D., Baser O. et al. (2010) Preoperative placement of inferior vena cava filters and outcomes after gastric bypass surgery. *Ann. Surg.*, 252: 313–318.
- Blokhih I.O., Lentz S.R. (2013) Mechanisms of thrombosis in obesity. *Curr. Opin. Hematol.*, 20(5): 437–444.
- Brodsky J.B., Lemmens H.J.M. (2012) Anesthetic management of the obese surgical patient. Cambridge, University Press, 137 p.
- Chen Y., Zhou H.X., Hu Y.H. et al. (2017) Risk factors of pulmonary embolism in senile and non-senile inpatients and the predictive value of Caprini risk assessment model in these two populations. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 97(10): 755–760.
- Cossu M.L., Pilo L., Piseddu G. et al. (2007) Prophylaxis of venous thromboembolism in bariatric surgery. *Chir. Ital.*, 59: 331–335.
- Dahl T.B., Holm S., Aukrust P., Halvorsen B. (2012) Visfatin/NAMPT: a multifaceted molecule with diverse roles in physiology and pathophysiology. *Ann. Rev. Nutr.*, 32: 229–243.
- Dahl T.B., Yndestad A., Skjelland M. et al. (2007) Increased expression of visfatin in macrophages of human unstable carotid and coronary atherosclerosis: possible role in inflammation and plaque destabilization. *Circulation*, 115: 972–980.
- de Leal V.O., Mafrá D. (2013) Adipokines in obesity. *Clin. Chim. Acta*, 419: 87–94.
- Dellas C., Schafer K., Rohm I.K. et al. (2007) Leptin signalling and leptin-mediated activation of human platelets: importance of JAK₂ and the phospholipases Cgama₂ and A₂. *Thromb. Haemost.*, 98: 1063–1071.
- Department of Health, Australia (2016) Guideline for anticoagulation and prophylaxis using low molecular weight heparin (LMWH) in adult inpatients. Queensland, 15 p.
- Fleissner F., Jazbutyte V., Fiedler J. et al. (2010) Short communication: asymmetric dimethylarginine impairs angiogenic progenitor cell function in patients with coronary artery disease through a microRNA-21-dependent mechanism. *Circ. Res.*, 107: 138–143.
- Fontaine G.V., Vigil E., Wohlt P.D. et al. (2016) Venous thromboembolism in critically ill medical patients receiving chemoprophylaxis: a focus on obesity and other risk factors. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.*, 22: 265–273.
- Frantzides C.T., Welle S.N., Ruff T.M., Frantzides A.T. (2012) Routine anticoagulation for venous thromboembolism prevention following laparoscopic gastric bypass. *JLS* 2012, 16: 33–37.
- Froehling D.A., Daniels P.R., Mauck K.F. et al. (2013) Incidence of venous thromboembolism after bariatric surgery: a population-based cohort study. *Obes. Surg.*, 23: 1874–1879.

- Gagner M., Selzer F., Belle S.H. et al.** (2012) Adding chemoprophylaxis to sequential compression might not reduce risk of venous thromboembolism in bariatric surgery patients. *Surg. Obes. Relat. Dis.*, 8: 663–670.
- Gargiulo N.J., O'Connor D.J., Veith F.J. et al.** (2010) Long-term outcome of inferior vena cava placement in patients undergoing gastric bypass. *Ann. Vasc. Surg.*, 24: 946–949.
- Han M.S., Jung D.Y., Morel C. et al.** (2013) JNK expression by macrophages promotes obesity-induced insulin resistance and inflammation. *Science*, 339: 218–222.
- Henry M.L., Abdul-Sultan A., Walker A.J. et al.** (2019) Duration and magnitude of postoperative risk of venous thromboembolism after cholecystectomy: a population-based cohort study. *Dig. Surg.*, 3: 1–7.
- Hong S.N., Yun H.C., Yoo J.H., Lee S.H.** (2017) Association between hypercoagulability and severe obstructive sleep apnea. *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 143(10): 996–1002.
- Imberti D., Baldini E., Pierfranceschi M.G. et al.** (2014) Prophylaxis of venous thromboembolism with low molecular weight heparin in bariatric surgery: a prospective, randomised pilot study evaluating two doses of parnaparin (BAFLUX Study). *Obes. Surg.*, 24: 284–291.
- Jamal M.H., Corcelles R., Shimizu H. et al.** (2015) Thromboembolic events in bariatric surgery: a large multiinstitutional referral center experience. *Surg. Endosc.*, 29: 376–380.
- Janmahasatian S., Duffell S.B., Ash S. et al.** (2005) Quantification of lean bodyweight. *Pharmacokinetics*, 44: 1051–1065.
- Konukoglu D., Uzun H.** (2017) Endothelial dysfunction and hypertension. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 956: 511–540.
- Kothari S.N., Lambert P.J., Mathiason M.A.** (2007) A comparison of thromboembolic and bleeding events following laparoscopic gastric bypass in patients treated with prophylactic regimens of unfractionated heparin or enoxaparin. *Am. J. Surg.*, 194(6): 709–711.
- Levi M., van der Poll T., Schultz M.** (2012) Infection and inflammation as risk factors for thrombosis and atherosclerosis. *Semin. Thromb. Hemost.*, 38: 506–514.
- Levi M., van der Poll T., ten Cate H.** (2006) Tissue factor in infection and severe inflammation. *Semin. Thromb. Hemost.*, 32: 33–39.
- Lijnen H.R.** (2009) Role of fibrinolysis in obesity and thrombosis. *Thromb. Res.*, 123(Suppl. 4): S46–S49.
- Marchand A., Proust C., Morange P.E. et al.** (2012) miR-421 and miR-30c inhibit SERPINE 1 gene expression in human endothelial cells. *PLoS One*, 7: e44532.
- McLean D.L., Kim J., Kang Y. et al.** (2012) Apelin/APJ signaling is a critical regulator of statin effects in vascular endothelial cells: brief report. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 32: 2640–2643.
- NCEP** (2001) ATP III Guidelines At-A-Glance Quick Desk Reference (<https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/atglance.pdf>).
- Nicolay R.W., Selley R.S., Terry M.A., Tjong V.K.** (2019) Body mass index as a risk factor for 30-day postoperative complications in knee, hip, and shoulder arthroscopy. *Arthroscopy*, 35(3): 874–882.
- Ojo P., Asiyanbola B., Valin E., Reinhold R.** (2008) Post discharge prophylactic anticoagulation in gastric bypass patient-how safe? *Obes. Surg.*, 18: 791–796.
- Okamoto Y., Ishii S., Croce K. et al.** (2013) Adiponectin inhibits macrophage tissue factor, a key trigger of thrombosis in disrupted atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis*, 226: 373–377.
- Oladejo A.O.** (2011) Overview of the metabolic syndrome; an emerging pandemic of public health significance. *Ann. Ib. Postgrad. Med.*, 9(2): 78–82.
- Ouchi N., Parker J.L., Lugus J.J., Walsh K.** (2011) Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat. Rev. Immunol.*, 11: 85–97.
- Ouedraogo R., Gong Y., Berzins B. et al.** (2007) Adiponectin deficiency increases leukocyte-endothelium interactions via upregulation of endothelial cell adhesion molecules in vivo. *J. Clin. Invest.*, 117: 1718–1726.
- Overby D.W., Kohn G.P., Cahan M.A. et al.** (2009) Risk-group targeted inferior vena cava filter placement in gastric bypass patients. *Obes. Surg.*, 19: 451–455.
- Pannucci C.J., Shanks A., Moote M.J. et al.** (2012) Identifying patients at high risk for venous thromboembolism requiring treatment after outpatient surgery. *Ann. Surg.*, 255(6): 1093–1099.
- Payne G.A., Borbouse L., Kumar S. et al.** (2010) Epicardial perivascular adipose-derived leptin exacerbates coronary endothelial dysfunction in metabolic syndrome via a protein kinase C-beta pathway. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 30: 1711–1717.
- Phan K., Kothari P., Lee N.J. et al.** (1976) Impact of obesity on outcomes in adults undergoing elective posterior cervical fusion. *Spine (Phila Pa 1976)*, 42(4): 261–266.
- Raftopoulos I., Martindale C., Cronin A., Steinberg J.** (2008) The effect of extended postdischarge chemical thromboprophylaxis on venous thromboembolism rates after bariatric surgery: a prospective comparison trial. *Surg. Endosc.*, 22: 2384–2391.
- Sebaaly J., Covert K.** (2018) Enoxaparin dosing at extremes of weight: literature review and dosing recommendations. *Ann. Pharmacother.*, 52(9): 898–909.
- Shelkrot M., Miraka J., Perez M.E.** (2014) Appropriate enoxaparin dose for venous thromboembolism prophylaxis in patients with extreme obesity. *Hosp. Pharm.*, 49: 740–747.
- Steele K.E.** (2015) The EFFORT trial: preoperative enoxaparin versus postoperative fondaparinux for thromboprophylaxis in bariatric surgical patients: a randomized double-blind pilot trial. *Surg. Obes. Relat. Dis.*, 11: 672–683.
- Steib A., Degirmenci S.E., Junke E. et al.** (2016) Once versus twice daily injection of enoxaparin for thromboprophylaxis in bariatric surgery: effects on antifactor Xa activity and procoagulant microparticles. A randomized controlled study. *Surg. Obes. Relat. Dis.*, 12(3): 613–621.
- Streiff M.B.** (2015) Predicting the risk of recurrent venous thromboembolism (VTE). *J. Thromb. Thrombolysis*, 39: 353–366.
- Tchernof A., Despres J.P.** (2013) Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev.*, 93: 359–404.
- Tichelaar Y.I., Kluin-Nelemans H.J., Meijer K.** (2012) Infections and inflammatory diseases as risk factors for venous thrombosis. A systematic review. *Thromb. Haemost.*, 107: 827–837.
- Van Gaal L.F., Mertens I.L., De Block C.E.** (2006) Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*, 444: 875–880.
- Venclouskas L., Maleckas A., Arcelus J.I.** (2018) European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: surgery in the obese patient. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 35(2): 147–153.
- Westein E., Hoefer T., Calkin A.C.** (2017) Westein E. Thrombosis in diabetes: a shear flow effect? *Clin. Sci. (Lond.)*, 131(12): 1245–1260.
- Woo H.D., Kim Y.J.** (2013) Prevention of venous thromboembolism with enoxaparin in bariatric surgery. *J. Korean Surg. Soc.*, 84: 298–303.
- World Health Organization** (2018) Who Fact Sheet: obesity and overweight (<https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>).
- Zampetaki A., Kiechl S., Drozdov I. et al.** (2010) Plasma microRNA profiling reveals loss of endothelial miR-126 and other microRNAs in type 2 diabetes. *Circ. Res.*, 107: 810–817.

Тромбопрофілактика при ожирінні: огляд сучасних рекомендацій

О.М. Клігуненко, Д.А. Криштафор

Резюме. Загальна дисрегуляція метаболічного гомеостазу (метаболічний синдром), що супроводжує ожиріння, призводить до інсулінорезистентності, атерогенної дисліпопротеїнемії та артеріальної гіпертензії, які формують сприятливий фон для розвитку венозного тромбоемболізму. Ожиріння у 2–5 разів підвищує ризик тромбоемболічних ускладнень після хірургічних втручань, що потребує особливих підходів до тромбопрофілактики. Сучасні світові рекомендації передбачають мультимодальність тромбопрофілактики з ранньою активізацією хворого та поєднанням механічних і фармакологічних засобів. При цьому перевагу віддають низькомолекулярним гепаринам, дозу яких підвищують відповідно до індексу маси тіла та ступеня ризику. Фармакологічну профілактику у хворих з ожирінням та високим ризиком венозного тромбоемболізму рекомендується продовжувати до 10–15 днів після виписки зі стаціонару.

Ключові слова: ожиріння, метаболічний синдром, венозний тромбоемболізм, тромбопрофілактика.

Thromboprophylaxis in obesity: an overview of current recommendations

О.М. Klygunenko, D.A. Krishtafor

Summary. General dysregulation of metabolic homeostasis (metabolic syndrome), which accompanies obesity, leads to insulin resistance, atherogenic dyslipoproteinemia and arterial hypertension, which contribute to the development of venous thromboembolism. Obesity increases the risk of thromboembolic complications after surgical interventions by 2–5 times, which requires special approaches to thromboprophylaxis. Modern worldwide guidelines suggest multimodality of thromboprophylaxis with early activation of the patient and a combination of mechanical and pharmacological agents. Low molecular weight heparins are preferable, and their dose is increased according to the body mass index and risk degree. It is recommended that in patients with obesity and high risk of venous thromboembolism pharmacological prophylaxis continue to 10–15 days after hospital discharge.

Key words: obesity, metabolic syndrome, venous thromboembolism, thromboprophylaxis.

Адрес для переписки:

Криштафор Дарья Артуровна
49044, Днепр, ул. В. Вернадского, 9
ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»,
кафедра анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных
состояний факультета последипломного образования
E-mail: shredderine@gmail.com

Получено 16.05.2019