

## Обзоры и лекции

© МЕЛЬНИКОВ А.П., ЩЕРБАТЫХ М.Г., 2021

*Мельников А.П., Щербатых М.Г.*

### ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», 101000, Москва, Россия

*В обзоре представлены современные данные по профилактике тромбоэмболических осложнений в оперативной гинекологии. Особое внимание уделено определению клинической вероятности тромботических осложнений, стратификации пациенток по группам риска с учетом хирургической и экстрагенитальной патологии, особенностям оперативного вмешательства, использованию лабораторных и инструментальных методик, а также продолжительности и объему фармакологической тромбопрофилактики после оперативного вмешательства.*

**Ключевые слова:** тромбозы; оперативная гинекология; профилактика; низкомолекулярные гепарины; тромбодинамика; тромбоэластография.

**Для цитирования:** Мельников А.П., Щербатых М.Г. Профилактика тромбоэмболических осложнений в гинекологической практике. *Клиническая медицина*. 2021;99(11–12):593–601. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-11-12-593-601>

**Для корреспонденции:** Щербатых Марина Геннадьевна — e-mail: [marina.kaschchuk@yandex.ru](mailto:marina.kaschchuk@yandex.ru)

*Melnikov A.P., Shcherbatykh M.G.*

### PREVENTION OF THROMBOEMBOLIC EVENTS IN GYNAECOLOGICAL PRACTICE

Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, 101000, Moscow, Russia

*The review presents current data on the prevention of thromboembolic events in operative gynecology. Specific attention is paid to the determination of the clinical expectancy of thrombotic events, the stratification of patients by risk groups, taking into account surgical and extragenital pathology, the peculiar features of surgical intervention, the use of laboratory and instrumental techniques, as well as the duration and the extent of pharmacological prevention of thromboembolic events after surgery.*

**Key words:** thrombosis; operative gynecology; prevention; low molecular weight heparin; thrombodynamics; thromboelastography.

**For citation:** Melnikov A.P., Shcherbatykh M.G. Prevention of thromboembolic events in gynaecological practice. *Klinicheskaya medicina*. 2021;99(11–12):593–601. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-11-12-593-601>

**For correspondence:** Marina G. Shcherbatykh — e-mail: [marina.kaschchuk@yandex.ru](mailto:marina.kaschchuk@yandex.ru)

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

Received 20.09.2021

В современном мире тромбоэмболические осложнения (ТЭО) являются серьезной проблемой здравоохранения, а их риск в послеоперационном периоде остается высоким. Оценка риска ТЭО и грамотное ведение пациенток в послеоперационном периоде являются ключевыми аспектами решения проблемы. Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) занимают третье место в структуре сердечно-сосудистых заболеваний после ишемической болезни сердца и инсульта [1, 2].

По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, 80 000 случаев ВТЭО регистрируют ежегодно, а число таких пациентов продолжает расти на 90 000–100 000 человек в год [3]. В европейских странах около 500 000 человек ежегодно умирают от венозных тромбозов. Более 25% тромбозов связаны с хирургическими вмешательствами, в том числе и гинекологическими [4, 5]. Ряд зарубежных исследователей отмечает

увеличение числа ВТЭО в оперативной практике, что связано с увеличением числа пожилых пациентов [6]. Смертность среди данной группы пациентов от ТЭО за последние 10 лет — 5,2% [7]. Как правило, факторы риска тромбоза глубоких вен в 34,1% известны: это возраст, ожирение, сахарный диабет и т.д., а в остальных случаях причину установить не удается [8].

Венозные тромбоэмболические осложнения являются комплексным понятием и включают тромбоз подкожных и глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА). Соотношение ТГВ и ТЭЛА в структуре ТЭО составляет 66 и 33% соответственно [9]. 100 случаев тромбоза глубоких вен на 100 000 населения регистрируют ежегодно в США [10]. В России от 50 до 160 случаев ТГВ и 50 случаев ТЭЛА приходится на 100 000 населения в год [11]. Чаще всего при эмболии мелких ветвей легочной артерии отсутствует

клиническая симптоматика, что приводит к поздней диагностике и лечению ТЭО [12].

Во время оперативного вмешательства происходит активация свертывающей системы крови, что связано с повышенным риском тромбозов и ТЭО в интра- и послеоперационном периоде. В гинекологии ВТЭО занимают одно из основных мест в структуре послеоперационных осложнений и летальности после операций на органах малого таза [13, 14]. ТГВ в 80% случаев протекает без выраженных клинических симптомов. По данным Н. Qi и соавт. [15], частота ТГВ среди пациенток, перенесших гинекологические операции, составляет 9,2%, при этом 2,17% ТГВ имели клиническую симптоматику и 7,04% не имели таковой. 97,06% случаев ТГВ было обнаружено в течение 7 дней после операции и 2,94% через 1 нед. 94,82% тромбов располагались в дистальных венах, остальные 5,18% — в проксимальных и дистальных венах.

Известно, что профилактика, проведенная вовремя, может снизить частоту тромбоэмболических осложнений на 74% [16]. При проведении профилактических мероприятий ТЭО частота их значительно снижается до 2,4–4,3% [4].

Важную роль в возникновении ВТЭО в гинекологической практике играют сопутствующие заболевания, которые могут повышать риски хирургического лечения, анестезиологического пособия и послеоперационного периода. В настоящее время большое внимание уделяют тромбофилии. По данным исследования Т. Amin и соавт. [17], тромбофилия была выявлена у 12,8% женщин с установленным диагнозом тромбоза венозных сплетений матки. Кроме того, ТЭО возникают у пациенток с тромбозами и наличием оперативных вмешательств в анамнезе, со злокачественными образованиями, при приеме некоторых лекарственных препаратов (чаще всего гормональных), у пациенток с сердечно-сосудистыми заболеваниями, ожирением, а также у женщин старческого возраста с наличием комплекса экстрагенитальных заболеваний [18].

У пациенток с сахарным диабетом отмечается повышенная тенденция к тромбообразованию, что связано с гиперактивностью тромбоцитов, повышенной активностью протромботических факторов свертывания крови и нарушением фибринолиза, а также с возрастанием циркулирующих воспалительных маркеров и активацией тромбоцитов с повышенной экспрессией рецептора GPIIb/IIIa [19]. Согласно данным исследования М. Savender и соавт. [20], 8,9% пациенток с сахарным диабетом умирают именно от сердечно-сосудистых осложнений, в том числе тромбоэмболических.

Риск послеоперационных осложнений в оперативной гинекологии связан не только с наличием сопутствующих заболеваний, но и с объемом самого оперативного вмешательства. После расширенных вмешательств, чаще всего выполняемых по поводу злокачественных образований, частота тромбозов достигает 40–80%, а частота ТЭЛА — 4–10% [21]. Ежегодная частота ТЭО у онкологических больных составляет 0,5% в общей по-

пуляции, а 20% в структуре ТЭО приходится на прогрессирующий рак. Кроме того, тромбоэмболические осложнения занимают второе место среди причин смерти при онкологических заболеваниях [22]. N. Suzuki и соавт. [23] обозначили факторы, которые в значительной степени повышают риск ТЭО у пациенток с опухолью — это тромбозы в анамнезе, возраст старше 55 лет, диаметр опухоли более 20 см, а также наличие алергоиммунологического заболевания в анамнезе.

Установлено, что после больших вмешательств (кесарево сечение, экстирпация матки, миомэктомия) риск тромбоза при отсутствии профилактики значительно возрастает. Так, по данным М. Shiota и соавт. [24], частота ТГВ при удалении миомы матки гигантских размеров составила 11,5%, тогда как при удалении миомы больших размеров — 3,0%.

После непродолжительных вмешательств (диагностическая лапароскопия, малые гинекологические операции) ТЭЛА развивается у 0,2%, а ТГВ у 2% пациенток [25]. На основании вышеизложенных данных можно сделать вывод, что чем продолжительнее и массивнее хирургическое вмешательство, тем выше риск послеоперационных тромбоэмболических осложнений.

Продолжительность и объем оперативного лечения влияют на величину кровопотери, могут приводить к переливанию крови, требовать проведения повторной операции, а также вызывать развитие осложнений, таких как коагулопатия и образование гематом. С целью снижения риска кровотечений необходимо тщательно проводить гемостаз во время операции. В настоящее время для гемостаза применяются наложение швов, электрокоагуляция, хирургические зажимы, а в течение последних двух десятилетий все чаще используются адьювантные прогемостатические агенты [26]. С большей вероятностью кровоостанавливающие средства требуются при проведении гинекологических операций, в том числе онкологических, урологических, сердечно-сосудистых и ортопедических. За десятилетний период (с 2000 по 2010 г.) использование гемостатических средств при гистерэктомии увеличилось от 10,1 до 21,0%, при влагалищной пластике — от 45,9 до 55,2% [27].

Учитывая вышесказанное, целесообразна стратификация пациенток риска ВТЭО. В настоящее время шкала Carcini является одной из наиболее эффективных моделей оценки риска ТЭО (табл. 1).

Степень риска оценивают по сумме баллов:

- очень низкий (0–1 балла);
- низкий (2 балла);
- умеренный (3–4 балла);
- высокий ( $\geq 5$  баллов).

Используя данную таблицу, пациенток можно отнести в группу низкого, умеренного или высокого риска тромбоэмболических осложнений. Такие особенности гинекологических операций, как величина кровопотери, площадь операционной раны, область оперативного вмешательства при гинекологических операциях, применение сетчатых протезов, характер оперативного доступа, возраст пациенток, индекс массы тела более 30, экстра-

Таблица 1

**Оценка риска ВТЭО с помощью прогностической шкалы Carini**

1 балл	2 балла	3 балла	5 баллов
Возраст 41–60 лет	Возраст 61–74 лет	Возраст более 75 лет	Инсульт (менее 1 мес. назад)
Малая хирургия	Артроскопическая хирургия	ВТЭО в анамнезе пациентки	Элективная артропластика
ИМТ 25 кг/м <sup>2</sup>	Крупная открытая хирургия (более 45 мин)	Семейный анамнез ВТЭО	Перелом костей таза, ног
Отеки ног	Лапароскопическая хирургия (более 45 мин)	Мутация фактора V Лейдена	Острая травма спинного мозга (менее 1 мес. назад)
Варикозные вены	Злокачественные опухоли	Мутация протромбина G20210A	
Беременность или послеродовой период	Постельный режим (более 72 ч)	Наличие волчаночного антикоагулянта	
Идиопатический самопроизвольный выкидыш в анамнезе	Имобилизация гипсовой повязкой	Антикардиолипиновые антитела	
Применение оральных контрацептивов или заместительной гормональной терапии	Катетеризация центральной вены	Повышенный уровень гомоцистеина	
Сепсис (менее 1 мес. назад)		Гепарин-индуцированная тромбоцитопения	
Болезни легких, включая пневмонию (менее 1 мес. назад)		Другие врожденные или приобретенные тромбофилии	

генитальная патология и другие факторы, несомненно, повышают риск ВТЭО операций среди пациенток гинекологического профиля [28].

При наличии клинической симптоматики или при нахождении пациентки в группе высокого риска показано использование инструментальных методов обследования для подтверждения/исключения ВТЭО.

Клинические признаки ТГВ разнообразны и могут варьировать от полного отсутствия симптоматики до развития массивного отека и выраженного болевого синдрома (*phleg masia caerulea dolens*). Основными проявлениями острого венозного тромбоза являются боль, отек, локальная гипертермия, выраженный рисунок подкожных вен, цианоз дистальных отделов конечности. У 50% больных с ТГВ симптомы заболевания могут отсутствовать совсем. Шкала WELLS определяет вероятность ТГВ нижних конечностей по совокупности клинических данных (табл. 2) [29].

При подозрении на ТГВ показано проведение компрессионной дуплексной ультрасонографии вен нижних конечностей. При сканировании оценивают степень сжимаемости вен, характер венозного кровотока в доплеровском режиме и при цветовом картировании. Наиболее часто встречающимся и объективным критерием ТГВ является несжимаемость вены. Чувствительность метода в диагностике ТГВ составляет 96,8% [30]. В то же время существует ряд ситуаций, когда дуплексное сканирование имеет ограничения. Значительно затруднена визуализация при ожирении, выраженном отеке, а также при исследовании областей, расположенных выше паховой связки.

В настоящее время большое распространение получил метод магнитно-резонансной флебографии (МРФ), который заключается в способности магнитного резонанса распознавать сигнал от движущегося объекта

(крови) и неподвижных тканей, благодаря чему метод позволяет непосредственно определять наличие тромба. Чувствительность и специфичность методики для подвздошно-бедренного сегмента составляют 100 и 96% соответственно. МРФ позволяет с высокой точностью диагностировать патологию центрального венозного кровообращения, в частности тромбозы вен таза, нижней полой вены. К сожалению, высокая стоимость, продолжительность исследования, отсутствие четкой методо-

Таблица 2

**Шкала WELLS оценки риска развития тромбоза глубоких вен**

Фактор риска	Баллы
Активное злокачественное новообразование (в настоящее время или в предшествующие 6 мес.)	1
Паралич или недавняя мобилизация нижней(их) конечности(ей) с помощью гипса	1
Постельный режим 3 сут и более или крупная операция до 3 мес.	1
Болезненность при пальпации по ходу глубоких вен	1
Отек всей ноги	1
Отек голени ≥ 3 см по сравнению с бессимптомной ногой (измеряется на 10 см ниже бугристости большеберцовой кости)	1
Отек с лямкой на больной ноге	1
Расширенные коллатеральные поверхностные вены (без варикоза)	1
Документированный ТГВ в анамнезе	1
Другой диагноз, не менее вероятный, чем ТГВ	1
Вероятность наличия ТГВ нижних конечностей	Сумма баллов

логии заставляют врачей относиться к МРФ с осторожностью [31].

Тромбоз легочных артерий (ТЭЛА) — частое и потенциально летальное осложнение ТГВ, возникающее в результате отрыва и миграции тромба из места первичной локализации в легочное сосудистое русло [31]. Наиболее часто наблюдается следующие признаки ТЭЛА: одышка, тахипноэ, боль в грудной клетке, тахикардия, кашель, синкопе, признаки тромбоза глубоких вен, боль за грудиной, кровохарканье, цианоз, лихорадка (признаки представлены по частоте встречаемости). Общая летальность при этой патологии составляет 30% и более. В 90% случаев источником тромбозов служат глубокие вены нижних конечностей, а также тазовые, почечные и нижняя полая вены. При закупорке крупным эмболом легочного ствола, правой и левой главных легочных артерий вероятно развитие шока и остановка кровообращения. Мелкие тромбы мигрируют в мелкие сосуды, вызывая респираторные и гемодинамические расстройства, а затем — инфаркты легочной ткани и вторичную пневмонию. Часто ТЭЛА протекает бессимптомно, однако даже при наличии клинической симптоматики проявления этого осложнения могут быть разнообразны. Частота не выявленной при жизни ТЭЛА у умерших в многопрофильном стационаре достигает 12–15% [32].

У больных с подозрением на ТЭЛА ее клиническую вероятность можно оценить с помощью шкал риска (табл. 3, 4). Данные шкалы демонстрируют практически одинаковую чувствительность в случае низкой и умеренной вероятности ТЭЛА, однако для выявления больных высокого риска шкала Geneva более эффективна.

Характерными для ТЭЛА изменениями при электрокардиографии (ЭКГ) являются синдром  $S_1Q_{III}$  — глубокие зубцы  $S$  в I стандартном отведении и зубцы  $Q$  в сочетании с отрицательными зубцами  $T$  (или без них) в III стандартном отведении; блокада правой или передней ветви левой ножек пучка Гиса; отрицательные  $T$  в грудных отведениях  $V_1$ – $V_4$ ; подъем или депрессия сегмента  $ST$  в грудных отведениях; высокий (12,5 мм) остроконечный зубец  $P$  во II стандартном отведении. Данные изменения неспецифичны и могут наблюдаться у больных с острой и хронической сердечно-легочной патологией. Кроме того, даже при массивной ТЭЛА ЭКГ может оставаться в пределах нормы.

Эхокардиография (ЭхоКГ) как и ЭКГ не позволяет отличить острую перегрузку правых отделов сердца от хронической, но может быть полезна в некоторых случаях. Признаки перегрузки и дисфункции правых отделов сердца: дилатация правого желудочка (иногда в сочетании с дилатацией правого предсердия), гипокинез свободной стенки правого желудочка, повышение давления в правых отделах сердца и легочной артерии и парадоксальное движение межжелудочковой перегородки. ЭхоКГ позволяет выявить тромбоз правых камер сердца и оценить функцию миокарда левого желудочка, состояние клапанов и центральных сосудов, что важно

при дифференциальной диагностике ТЭЛА и сердечной патологии [31].

Рентгенография органов грудной клетки наряду с ЭКГ является первым диагностическим приемом при обнаружении ТЭЛА. Признаками легочной гипертензии являются высокое стояние купола диафрагмы на стороне поражения, расширение правых отделов сердца, обеднение сосудистого рисунка и дисковидные ателектазы.

Таблица 3

**Модифицированный индекс Geneva [33]**

Признак	Баллы
1. Факторы риска:	
возраст > 65 лет	+1
ТГВ или ТЭЛА в анамнезе	+3
большая операция или перелом в предшествующий месяц	+2
активный злокачественный процесс	+2
2. Симптомы:	
боль в ноге с одной стороны	+3
кровохарканье	+2
ЧСС 75–94 уд/мин	+3
ЧСС $\geq$ 95 уд/мин	+5
болезненность при пальпации по ходу глубоких вен в сочетании с односторонним отеком данной конечности	+4
3. Вероятность ТЭЛА:	
низкая (%)	0–3
средняя (%)	4–10
высокая (%)	$\geq$ 11

Таблица 4

**Индекс Wells [33]**

Признак	Баллы
1. Факторы риска:	
ТГВ или ТЭЛА в анамнезе	+1,5
недавняя операция или иммобилизация	+1,5
рак	+1
2. Симптомы:	
кровохарканье	+1
ЧСС > 100 уд/мин	+1,5
клинические признаки ТГВ	+3
3. Клиническое суждение о диагнозе:	
другой диагноз менее вероятен, чем ТЭЛА	+3
3. Вероятность ТЭЛА (на основании 1-й и 2-й групп критериев):	
низкая	0–1
средняя	2–6
высокая	$\geq$ 7
4. Вероятность ТЭЛА (на основании 1-й, 2-й и 3-й групп критериев):	
ТЭЛА менее вероятна	0–4
ТЭЛА более вероятна	> 4

Чаще на рентгенограммах выявляются инфильтративные изменения на стороне поражения, которые возникают спустя 5–7 дней после развития заболевания, что характерно для инфаркт-пневмонии.

Вентиляционно-перфузионная скintiграфия легких заключается во введении в кровь радионуклидного препарата (альбумина, меченного технецием-99m) и регистрации его распределения в паренхиме легких. Оседание препарата на стенках легочных капилляров позволяет получить представление о состоянии тканевого кровотока. При ТЭЛА частицы альбумина не проникают за зону тромботической окклюзии и на финальном изображении появляются дефекты перфузии. Наличие единичного дефекта перфузии, обладающего нормальной вентиляцией, с высокой вероятностью (88%) подтверждает диагноз ТЭЛА.

Мультидетекторная спиральная компьютерная томография (МСКТ) с контрастированием легочной артерии — еще один высокоточный метод верификации ТЭЛА, позволяющий визуализировать легочный кровоток до субсегментарного уровня. Чувствительность и специфичность метода 83 и 96% соответственно. Введение контрастного препарата осуществляется в периферическую или центральную вену, а при заполнении контрастом системы легочной артерии получают серию изображений. Наличие тромба артерии сегментарного и более крупного калибра служит подтверждением диагноза.

D-димер является продуктом деградации фибрина под действием пламина, что свидетельствует о присутствии в кровотоке у пациента протромбина и пламина и интенсификации внутрисосудистого свертывания крови. Уровень D-димера может быть повышен при ДВС-синдроме, злокачественных образованиях, гипербилирубинемии, беременности, преэклампсии, а также в послеоперационном периоде. D-димер в диагностике ТЭЛА обладает высоким отрицательным и низким положительным прогностическим значением. Отрицательный результат позволяет с высокой достоверностью исключить наличие ТЭЛА, но положительный результат не может считаться верификацией диагноза и требует дальнейшего обследования больного. Кроме того, специфичность определения D-димера уменьшается с возрастом. Уровень D-димера, свидетельствующий в пользу острого венозного тромбоза и ТЭЛА, составляет более 500 мкг/л. J. Shi и соавт. [34] провели исследование среди пациенток, оперированных по поводу рака яичников, и в качестве прогнозирования риска ВТЭО использовали значение D-димера, где пороговым значением являлось 1500 мкг/л. Чувствительность данного метода составила 87,5%, специфичность — 93,8%, а прогностическая ценность отрицательного результата — 99,2%. Уровень D-димера был критерием для продолжения использования антикоагулянтов в периоперационном периоде. Если уровень D-димера не уменьшался до нормального значения на 7-е сутки после операции, требовалось использование низкомолекулярных гепаринов (НМГ) до 28-го дня послеоперационного периода.

Скрининговыми методами исследования гемокоагуляции являются определение содержания фибриногена по скорости образования сгустка при добавлении избытка тромбина к разведенной плазме (по Клаусу), подсчет числа тромбоцитов, а также определение показателей свертываемости крови: активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового времени (ПВ), тромбинового времени (ТВ). Важным малоиспользуемым показателем является определение времени кровотечения. Время кровотечения характеризует функциональную активность тромбоцитов и их взаимодействие с сосудистой стенкой. Длительность кровотечения по Дьюку — это специфическая методика оценки состояния сосудов. В норме, согласно этому методу, период от начала до остановки кровопотери составляет не более 3 мин.

Вышеуказанные методики при наличии нормальных показателей гарантируют хирургу отсутствие избыточного риска геморрагий во время оперативного вмешательства, но совершенно неэффективны в предсказании возможных тромботических осложнений. Современные тотальные объективные методы оценки состояния гемокоагуляции более перспективны в этом отношении. К ним относятся использование тромбодинамики, тромбоэластографии (ТЭГ), ротационной тромбоэластометрии (ROTEM), применение анализатора Sonoclot, исследование генерации тромбина.

Анализатор Sonoclot обеспечивает глобальное измерение гемостаза, включая свертывание плазмы, функцию тромбоцитов и фибринолиз. Он прост в обращении, а сигнатуры легко интерпретировать [35].

Тест генерации тромбина (ТГТ) заключается в детекции скорости и количества образующейся флюорогенной молекулы в результате расщепления тромбином субстрата [36]. ТГТ относится к глобальным коагулологическим тестам, к которым также принадлежат такие методы, как тромбоэластография и тромбодинамика [37]. Важность применения ТГТ состоит в том, что показатели рутинно используемых клоттинговых тестов (АЧТВ, ПВ, ТВ) чаще всего остаются неизменными даже при возникновении тромбоза, тогда как в функциональном ТГТ выявляется повышение параметров, что свидетельствует о наличии гиперкоагуляции [37].

Методологической трудностью оценки состояния гемокоагуляции и надежности методики тромбопрофилактики является изменение в системе в результате оперативного вмешательства или начала медикаментозной терапии. Даже имея полные возможности современного лабораторного обследования, все равно трудно провести полную аналогию изменений в системе гемокоагуляции *in vitro* и *in vivo*.

Ротационная тромбоэластометрия (ROTEM) — тест, «работающий» в цельной крови (что ближе к ситуации *in vivo*). Метод основан на графической регистрации изменений вязкости и упруго-эластических свойств крови в процессе образования фибринового сгустка. Тромбоэластограмма, в отличие от классических клоттинговых исследований, отображает кинетику всех стадий фор-

мирования тромба, а также фибринолиз [38]. Система ROTEM определяет способность компонентов фибрина и клеточных компонентов образовывать стабильный сгусток. Исследование позволяет на предоперационном этапе выявить группу пациентов тромботического риска и угрожаемых по кровотечению.

Тромбодинамика — метод качественной и количественной оценки коагуляционного состояния плазмы путем регистрации и анализа динамики роста фибринового сгустка на плоской поверхности и дальнейшего распространения процесса свертывания в плазме крови. Метод позволяет оценить динамику гемостаза в послеоперационном периоде, выявляя риск кровотечений или тромбоза, и контролировать эффективность антикоагулянтной терапии.

В современном мире список средств для профилактики ТЭО достаточно широк, а именно: нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины, непрямые антикоагулянты, ацетилсалициловая кислота, новые оральные антикоагулянты (НОАК) и другие антитромботические агенты. Для оценки адекватности дозы и предупреждения ятрогенного кровотечения при длительном использовании НМГ целесообразно использовать тест тромбодинамики. При отсутствии гипокоагуляции на высоте использования препарата ( $V$  стационарное меньше 20, но больше 10) при сохраняющейся плотности сгустка больше 15 тыс. условных единиц требуется увеличение профилактической дозы; исследование достоверно при его применении более 4–5 сут после проведенного вмешательства.

В клинических рекомендациях American College of Chest Physicians [39] представлены рекомендации по профилактике ТЭО среди пациенток с полостными операциями, в том числе гинекологическими.

При очень низком риске ВТЭО не рекомендуется использование специфических методов профилактики, достаточно ранней активизации пациентки.

У пациенток с низким риском ВТЭО необходимо использование механической профилактики — прерывистой пневматической компрессии.

При наличии умеренного риска ВТЭО и отсутствии риска серьезных кровотечений можно использовать НМГ, низкие дозы нефракционированного гепарина или механическую профилактику.

Для пациенток с высоким риском ВТЭО рекомендуется применение НМГ или низких доз нефракционированного гепарина и использование эластичной компрессии.

Пациенткам с высоким риском ВТЭО, перенесшим операцию на брюшной полости или малом тазу по поводу рака, рекомендовано использование длительной послеоперационной фармакологической профилактики (4 нед.) с помощью НМГ.

Для пациентов с умеренным и высоким риском ВТЭО, которые подвержены высокому риску серьезных кровотечений, необходимо использовать механическую компрессию до тех пор, пока риск кровотечения не будет исключен и может быть начата фармакологическая профилактика.

При оценке эффективности и безопасности комбинированной профилактики ВТЭО среди гинекологических пациенток, оперированных на органах малого таза, были получены следующие данные. Все пациентки (625 женщин), участвовавшие в исследовании, были разделены на группы. В группе, использовавшей только компрессионные чулки в послеоперационном периоде, частота ТГВ составила 8,8%. В группе использования прерывистой пневматической компрессии частота ТГВ 5,2%, в группе, где были дополнительно использованы НМГ, — 3,8%, а в контрольной группе, сочетавшей все методы профилактики ТЭО, — 2,6% [40]. Таким образом, использование комбинированной профилактики ТЭО, особенно с использованием НМГ, гораздо эффективнее, чем монопрофилактика [41].

Большая часть пациенток, оперированных в гинекологическом стационаре, принимают антикоагулянты непрямого действия (например, варфарин натрия). Контроль применения и коррекцию доз данного препарата проводят с помощью международного нормализованного соотношения (МНО) в венозной крови. При подготовке к оперативному лечению пациенток, принимающих варфарин натрия, целевое значение МНО должно быть 1,2 и ниже. В данном случае разумно использовать метод «моста» (bridge-терапии) — перевод пациенток на прием НМГ.

К этапам bridge-терапии относятся [28]:

- прекратить прием варфарина натрия за 5 дней до операции и начать введение НМГ в терапевтических дозах с целевым значением МНО 1,2 и ниже;
- прекратить применение НМГ за 12 ч до операции;
- возобновить применение НМГ через 8–12 ч после операции (оценив степень тщательности интраоперационного гемостаза);
- возобновить прием варфарина натрия на амбулаторном этапе послеоперационного периода не ранее чем через 7–10 дней после операции;
- прекратить применение низкомолекулярного гепарина при достижении МНО 2,0.

НОАК в настоящее время нашли свое активное применение в ежедневной практике. Дабигатрана этексилат — прямой ингибитор тромбина, препятствует образованию тромбов, применяется при лечении и профилактике тромбоза конечностей, профилактике инсультов, системных тромбоэмболий, для снижения риска осложнений при фибрилляции предсердий [42]. Ривароксабан — прямой ингибитор фактора Ха (активатор протромбина), подавляет образование новых молекул тромбина и не влияет на уже присутствующие в кровотоке. Используется для профилактики тромбоэмболий после ортопедических операций на нижних конечностях, инсультов и системных тромбоэмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий [43]. Апиксабан также ингибирует активность фактора Ха, предотвращает образование тромбина и тромбов. Известно, что прием аналогов варфарина натрия благоприятнее переносится пациентами.

Шкала HAS-BLED (табл. 5) разработана по результатам наблюдений за больными с фибрилляцией предсердий (ФП) и позволяет прогнозировать риск геморрагиче-

ского инсульта и кровотечения у больных, получающих непрямые антикоагулянты. Пациенты с количеством баллов по шкале HAS-BLED  $\geq 3$  требуют регулярного наблюдения, более частого контроля МНО и проведения мероприятий по коррекции потенциально обратимых факторов риска кровотечений. В то же время превышение уровня  $> 3$  баллов не является сигналом к отмене терапии. Шкала HAS-BLED позволяет специалистам оценивать риск кровотечений обоснованно и не должна использоваться для отказа от терапии пероральными антикоагулянтами [44].

Кроме использования медикаментозной терапии в послеоперационном периоде наряду с ранней активизацией, следует применять эластическую компрессию, адекватное обезболивание и гидратацию, включая инфузионную терапию, антибиотикопрофилактику или антибиотикотерапию, а также симптоматическую и противовоспалительную терапию.

Интраоперационные особенности могут приводить к изменению оценки риска у конкретной пациентки, требуя изменения дозировки и длительности использования препарата. При подборе оптимальной дозы наибольшую трудность представляют пациенты, у которых не до конца выяснен риск ТЭО. Современные лабораторные методики, по нашему мнению, могут помочь на этапе принятия решения до момента оперативного вмешательства. В случае затруднений в необходимости проведения тромбопрофилактики у пациентов с предстоящей гинекологической операцией целесообразно использование коагулологических исследований: так, при выявлении гиперкоагуляции выше 75-го перцентиля следует проводить профилактику ТЭО. В качестве параметров могут быть использованы коагуляционный индекс при ТЭГ исследовании, D-димер, содержание выше 75-го перцентиля. Уровень D-димера выше 450 нг/мл указывает на группу риска ТЭО среди пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза [45]. Пороговыми значениями показателей при тромбодинамике, по нашему мнению, следует считать феномен появления спонтанных сгустков ранее 30 мин и плотность сгустка, превышающую 32 тыс. усл. ед. [46, 47].

Применение тромбопрофилактики не позволяет полностью исключить тромбоэмболические осложнения. Оптимизация профилактики ТЭО включает:

- индивидуальную оценку факторов тромбогенного риска у пациенток;
- использование современных информативных лабораторных методик;
- выбор рационального доступа и объема оперативного лечения;
- преимущество в лечебной тактике между стационарным и амбулаторным звеньями;
- критическое отношение к клиническим рекомендациям. При наличии собственных стандартов лечения в клинике их применение более целесообразно, чем федеральных рекомендаций, поскольку первые учитывают опыт и квалификацию сотрудников и хорошо соотносятся с контингентом пациентов.

Таблица 5

**Шкала HAS-BLED**

Акроним	Клиническая характеристика	Баллы
H	Артериальная гипертония (систолическое АД $> 160$ мм рт. ст.)	1
A	Нарушение функции почек (креатинин $\geq 200$ мкмоль/л, диализ, трансплантация почек)	1
	Нарушение функции печени (повышение уровня билирубина в 2 раза в сочетании с повышением активности АСТ/АЛТ/щелочной фосфатазы в 3 раза)	1
S	Инсульт	1
B	Кровотечение (в анамнезе или геморрагический диатез, анемия)	1
L	Нестабильное МНО (недостаточное ( $< 60\%$ ) время пребывания в целевом диапазоне)	1
E	Возраст старше 65 лет	1
D	Прием некоторых лекарств	1
	Прием алкоголя	1

Примечание. Согласно проведенным расчетам, риск геморрагических осложнений возрастает от 1,02% в год при 1 балле до 12,5% при сумме баллов 5 и более.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бокарев И.Н. Венозный тромбоэмболизм и тромбоэмболия легочной артерии. М.: МИА, 2005:205. [Bokarev I.N. Venous thromboembolism and pulmonary embolism. Moscow: MIA, 2005:205. (in Russian)]
2. Рекомендации ESC по диагностике и ведению пациентов с острой эмболией системы легочной артерии. *Российский кардиологический журнал*. 2015;8:67–110. [ESC recommendations for the diagnosis and management of patients with acute pulmonary embolism. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;8:67–110. (in Russian)]
3. Духин А.О. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений при хирургическом лечении пациенток с гинекологическими заболеваниями. *Лечащий Врач*. 2014;3:48–51. [Dukhin A.O. Prevention of venous thromboembolic complications in the surgical treatment of patients with gynecological diseases. *Attending Physician*. 2014;3:48–51. (in Russian)]
4. Озолина Л.А. Венозные тромбоэмболические осложнения в акушерстве и гинекологии. Монография. GEOTAR-Media. 2015:256. [Ozolinya L.A. Venous thromboembolic complications in obstetrics and gynecology. Monograph. GEOTAR-Media. 2015:256. (in Russian)]
5. Тихомиров А.Л. Профилактика тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде в гинекологии. *Гинекология*. 2006;8(1):41–43. [Tikhomirov A.L. Prevention of thromboembolic complications in the postoperative period in gynecology. *Gynecology*. 2006;8(1):41–43. (in Russian)]
6. White R.H. The Epidemiology of Venous Thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23):14–18.
7. Глушков Н.И. Наш опыт профилактики послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов пожилого и старческого возраста. *Вестник СПб. Медицинской академии последипломного образования*. 2011;3:38–42. [Glushkov N.I. Our experience in the prevention of postoperative venous thromboembolic complications in elderly and senile patients. *Bulletin of St. Petersburg. Medical Academy of Postgraduate Education*. 2011;3:38–42. (in Russian)]

8. Goldhaber S.Z., Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet*. 2012;379:1835–1846.
9. Murin S., Romano P.S., White R.H. Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *Thromb. Haemost.* 2002;88:407–414.
10. Watson H. et al. Guideline on aspects of cancer-related venous thrombosis. *Br. J. Haematol.* 2015;170(5):640–8.
11. Карташева А. Тромбоэмболия легочной артерии. Новые рекомендации ESC (2008). *Medicine Review*. 2008;4:56–64. [Kartasheva A. Pulmonary embolism. *New ESC Recommendations (2008)*. *Medicine Review*. 2008;4:56–64. (in Russian)]
12. Keeling D., Tait R.C., Watson H. Peri-operative management of anticoagulation and antiplatelet Therapy. British Committee for Standards in Haematology. *British Journal of Haematology*. 2016;175:602–613.
13. Кулаков В.Н. Интенсивная терапия в акушерстве и гинекологии. М.: Медицинское информационное агентство. 1998:206. [Kulakov V.N. Intensive care in obstetrics and gynecology. Moscow: Medical Information Agency. 1998:206. (in Russian)]
14. Kesteren P., Hanley J., Lotigbney A.D. Pregnancy-associated venous thrombosis. *Phlebology*. 2012;27:73–80.
15. Qu H., Li Z., Zhai Z., Liu C., Wang S., Guo S., Zhang Z. Predicting of Venous Thromboembolism for Patients Undergoing Gynecological Surgery. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(39):1653.
16. Mahan C.E. Venous thromboembolism pharmacy intervention management program with an active, multifaceted approach reduces preventable venous thromboembolism and increases appropriate prophylaxis. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2012;18:45–58.
17. Amin T., Cohen H., Wong M., Goodhart V., Pointer S.L., Jurkovic D. The prevalence of incidental uterine venous plexus thrombosis in women attending a gynecology clinic. *J. Thromb. Haemost.* 2020;18(10):2557–2565.
18. Буянова С.Н. Особенности профилактики тромбоэмболических гнойносептических осложнений в оперативной гинекологии. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2016;16(6):38–46. [Buyanova S.N. Features of prevention of thromboembolic and purulent septic complications in surgical gynecology. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2016;16(6):38–46. (in Russian)]
19. Pretorius L., Thomson G.J.A., Adams R.C.M., Nell T.A., Laubscher W.A., Pretorius E. Platelet activity and hypercoagulation in type 2 diabetes. *Cardiovasc. Diabetol.* 2018;17(1):141.
20. Cavender M.A., Steg P.G., Smith S.C. Jr., Eagle K., Ohman E.M., Goto S., Kuder J., Im K., Wilson P.W., Bhatt D.L. REACH Registry Investigators. Impact of Diabetes Mellitus on Hospitalization for Heart Failure, Cardiovascular Events, and Death: Outcomes at 4 Years From the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Circulation*. 2015;132(10):923–31.
21. Кириенко А.И., Леонтьев С.Г., Лебедев И.С., Селиверстов Е.И. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в хирургической практике. *Consilium Medicum*. 2006;8(7):78–80. [Kirienko A.I., Leontiev S.G., Lebedev I.S., Seliverstov E.I. Prevention of venous thromboembolic complications in surgical practice. *Consilium Medicum*. 2006;8(7):78–80. (in Russian)]
22. Fernandes C.J., Morinaga L.T.K., Alves J.L. Jr., Castro M.A., Calderaro D., Jardim C.V.P., Souza R. Cancer-associated thrombosis: the when, how and why. *Eur. Respir. Rev.* 2019;28(151):180119.
23. Suzuki N., Yoshioka N., Ohara T., Yokomichi N., Nako T., Yahagi N., Igarashi S., Kobayashi Y., Yoshimatsu M., Takizawa K., Nakajima Y., Kiguchi K., Ishizuka B. Risk factors for perioperative venous thromboembolism: A retrospective study in Japanese women with gynecologic diseases. *Thromb. J.* 2010;8:17.
24. Shiota M., Kotani Y., Umemoto M., Tobiume T., Tsuritani M., Shimaoka M., Hoshiai H. Deep-vein thrombosis is associated with large uterine fibroids. *Tohoku J. Exp. Med.* 2011;(2):87–9.
25. Geerts W.H., Heit J.A., Clagett G.P., Pineo G.F., Colwell C.W., Anderson F.A., Wheeler H.B. Prevention of venous thromboembolism. *Chest*. 2001;119(1):132–175.
26. Spontitz W.D. Active and mechanical hemostatic agents. *Surgery*. 2007;142:34–8.
27. Wright J.D., Ananth C.V., Lewin S.N., Burke W.M., Siddiq Z., Neugut A.I., Herzog T.J., Hershman D.L. Patterns of use of hemostatic agents in patients undergoing major surgery. *J. Surg. Res.* 2014;186(1):458–66.
28. Буянова С.Н. с соавт. Определение факторов высокого риска тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде у женщин с гинекологическими заболеваниями, нарушающими функцию смежных органов. Алгоритм диагностики и профилактики. Информационно-методическое письмо. 2019. [Buyanova S.N. et al. Determination of high risk factors for thromboembolic complications in the postoperative period in women with gynecological diseases that impair the function of adjacent organs. Algorithm for diagnostics and prevention. Information and methodological letter. 2019. (in Russian)]
29. Wells P.S. Integrated strategies for the diagnosis of venous thromboembolism. *J. Thrombosis Haemostasis*. 2007;5(s1):41–50.
30. Pomero F., Dentali F., Borretta V., Bonzini M., Melchior R., Douketis J.D., Fenoglio L.M. Accuracy of emergency physician-performed ultrasonography in the diagnosis of deep-vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Thromb. Haemost.* 2013;109(1):137–45.
31. Под редакцией Ю.Л. Шевченко, Ю.М. Стойко. Основы клинической флебологии, 2-е издание. Учебник. 2013. [Edited by Yu.L. Shevchenko, Yu.M. Stoyko. *Fundamentals of clinical phlebology*, 2nd edition. *Textbook*, 2013. (in Russian)]
32. Яковлев В.Б. Тромбоэмболия легочной артерии. *Кардиология*. 2005. [Yakovlev V.B. Pulmonary embolism. *Cardiology*. 2005. (in Russian)]
33. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2008;29:2276–2315.
34. Shi J., Ye J., Zhuang X., Cheng X., Fu R., Zhao A. Application value of Caprini risk assessment model and elevated tumor-specific D-dimer level in predicting postoperative venous thromboembolism for patients undergoing surgery of gynecologic malignancies. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2019;45(3):657–664.
35. Kjellberg U., Hellgren M. Sonoclot signature during normal pregnancy. *Intensive Care Med.* 2000;26(2):206–11.
36. Hemker H.C., Al Dieri R., Beguin S. *Curr. Opin. Hematol.* 2004;11:170–175.
37. Серебрянский И.И. «Глобальные» и «локальные» тесты системы гемостаза в диагностике гиперкоагуляционного синдрома. *Справочник заведующего клинико-диагностической лабораторией*. 2012;12. [Serebriyskiy I.I. «Global» and «local» tests of the hemostasis system in the diagnosis of hypercoagulable syndrome. *Reference book of the head of the clinical diagnostic laboratory*. 2012;12. (in Russian)]
38. Hartert H. et al. Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie, einem neuen Untersuchungsverfahren. *J. Klin. Wochenschrift*. 1948;26:577–583.
39. Gould M.K., Garcia D.A., Wren S.M., Karanicolas P.J., Arcelus J.I., Heit J.A., Samama C.M. 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):e227S–e277S.
40. Sang C.Q., Zhao N., Zhang J., Wang S.Z., Guo S.L., Li S.H., Jiang Y., Li B., Wang J.L., Song L., Zhai J.J., Zhang Z.Y. Different combination strategies for prophylaxis of venous thromboembolism in patients: A prospective multicenter randomized controlled study. *Sci. Rep.* 2018;8(1):8277.
41. Feng J.P., Xiong Y.T., Fan Z.Q., Yan L.J., Wang J.Y., Gu Z.J. Efficacy of intermittent pneumatic compression for venous thromboembolism prophylaxis in patients undergoing gynecologic surgery: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(12):20371–20379.
42. Емельянов Д.Н., Сергеев В.С. Антикоагулянты в кардиологической практике. *Лекарственный вестник*. 2013;7(3):20–26. [Emelyanov D.N., Sergeev V.S. Anticoagulants in cardiological practice. *Medicinal Herald*. 2013;7(3):20–26. (in Russian)]
43. Гиляров М.Ю. Ривароксабан в профилактике тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2012;8(3):453–456. [Gilyarov M.Yu. Rivaroxaban in the prevention of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2012;8(3):453–456. (in Russian)]
44. Lip G.Y., Nieuwlaat R., Pisters R. et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137:263–272.
45. Franchi L., Patrelli T.S., Berretta R., Rolla M., Gizzo S., Gramellini D., Bacchi Modena A., Nardelli G.B. Role of D-dimer testing in severe pelvic inflammatory disease: a new usable marker to assess the need for fertility-impairing surgery? *Fertil. Steril.* 2010;94(6):2372–5.

46. Liu J., Wang N., Chen Y., Lu R., Ye X. Thrombelastography coagulation index may be a predictor of venous thromboembolism in gynecological oncology patients. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2017;43(1):202–210.
47. Nates J.L., Aravindan N., Hirsch-Ginsberg C., Sizer K.C., Kee S, Nguyen A.T., Chen K., Shaw A.D., Price K.J. Critically ill cancer patients are not consistently hypercoagulable after craniotomy. *Neurocrit. Care.* 2007;7(3):211–6.

Поступила 20.09.2021

**Информация об авторах**

Мельников Андрей Павлович (Melnikov Andrey P.) — канд. мед. наук, акушер-гинеколог, ГБУЗ МО МОНИИАГ, <https://orcid.org/0000-0002-7426-9040>

Щербатых Марина Геннадьевна (Shcherbatykh Marina G.) — аспирант ГБУЗ МО МОНИИАГ, <https://orcid.org/0000-0003-2679-3734>