

УДК 616.381-089.5-032:611.819.59]:616.15-005]-056.257-07
DOI 10.31379/2411.2616.11.1.3

С. І. Воротинцев¹, О. О. Тарабрін²

ВПЛИВ ЕПІДУРАЛЬНОЇ АНАЛГЕЗІЇ НА ГЕМОСТАТИЧНИЙ ПОТЕНЦІАЛ ПІСЛЯ АБДОМІНАЛЬНИХ ОПЕРАЦІЙ У ПАЦІЄНТІВ З ОЖИРІННЯМ

¹ Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, Україна,

² Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.381-089.5-032:611.819.59]:616.15-005]-056.257-07
DOI 10.31379/2411.2616.11.1.3

С. И. Воротинцев, О. А. Тарабрин

ВЛИЯНИЕ ЭПИДУРАЛЬНОЙ АНАЛГЕЗИИ НА ГЕМОСТАТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ПОСЛЕ АБДОМИНАЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ

Введение. Современные рекомендации по профилактике венозного тромбоемболизма у пациентов с ожирением имеют низкий уровень доказательности, поэтому актуально применение других техник влияния на гемостатический потенциал (ГП).

Цель. Оценить влияние эпидуральной аналгезии (ЭА) на показатели системы гемостаза после лапароскопических операций у пациентов с ожирением.

Материалы и методы. Показатели ГП измеряли у 52 пациентов с индексом массы тела $> 30 \text{ кг/м}^2$ с помощью методики низкочастотной пьезоэлектрической тромбоэластографии. Определяли исходный уровень ГП и сравнивали его изменения на 3-и сутки после операции между группой тотальной внутривенной анестезии (ТВА, $n=26$) и группой ЭА ($n=25$). Статистический анализ проведен с помощью программы Statistica for Windows версия 6.0.

Результаты. Исходный уровень ГП достоверно не различался между группами исследования. В группе ТВА гиперкоагуляция и угнетение фибринолиза на фоне умеренного снижения агрегации тромбоцитов сохранялись на 3-и сутки после операции ($p<0,05$). В группе ЭА происходило улучшение показателей коагуляции и фибринолиза, а показатели агрегации достигли нижней границы нормы ($p<0,05$).

Выводы. Периоперационное использование ЭА в абдоминальной лапароскопической хирургии у пациентов с ожирением способствует нормализации коагуляционной и фибринолитической составляющей ГП, но уменьшает агрегацию форменных элементов крови.

Ключевые слова: ожирение, лапароскопическая хирургия, гемостаз, эпидуральная аналгезия.

THE INFLUENCE OF EPIDURAL ANALGESIA ON HEMOSTATIC POTENTIAL AFTER ABDOMINAL OPERATIONS IN PATIENTS WITH OBESITY

Introduction. Current recommendations for the prevention of venous thromboembolism (VTE) in obese patients have a low level of evidence. That's why the use of other techniques of influence on hemostatic potential (GP) is actual.

Aim. To evaluate the effect of epidural analgesia (EA) on hemostatic system parameters after laparoscopic operations in obese patients.

Material and methods. GP parameters were measured in 52 patients with BMI>30 kg/m² using the method of low-frequency piezoelectric thromboelastography (LPTEG). The initial GP level was determined and its changes were compared on the 3rd day after surgery between the group of total intravenous anesthesia (TBA, n=26) and EA-group (n=25). Statistical analysis was conducted using Statistica for Windows version 6.0.

Results. The initial level of GP didn't differ significantly between the study groups. In TBA-group hypercoagulation and inhibition of fibrinolysis with a moderate decrease in platelet aggregation were present on the 3rd day after surgery (p<0.05). In EA-group there was an improvement in coagulation and fibrinolysis but aggregation rates reached the lower limit of the norm (p<0.05).

Conclusion. Perioperative use of EA in abdominal laparoscopic surgery of patients with obesity helps to normalize coagulation and fibrinolytic GP components and reduces the aggregation of formed blood elements.

Key words: obesity, laparoscopic surgery, hemostasis, epidural analgesia.

Вступ

Ожиріння пов'язане з підвищеним ризиком розвитку захворювань коронарних артерій, цукрового діабету, гіпертонії, інсульту та венозної тромбоемболії (ВТЕ). За даними Stein et al. [1], ожиріння є незалежним чинником ризику ВТЕ як у чоловіків, так і у жінок, що пояснюється змінами механізмів тромбоутворення: підвищеною активністю тромбоцитів (адипокініни, резистентність до інсуліну, слабе запалення та стаз), хронічним прокоагулянтним станом (підвищення тканинних факторів, збільшення фібриногену, фактора VII та фактора VIII, посилення генерації тромбіну), порушенням фібринолізу (надпродукція інгібітора активатора плазміногену (PAI-1) й активованого тромбіном інгібітора фібринолізу (ТАFІ)), активацією ендотеліальних клітин (тканинна гіпоксія) [2].

Інцидентність симптоматичної ВТЕ після бариатричної хірургії становить від 0,3 до 3,3 % [3; 4] і залежить від індексу маси тіла (ІМТ), віку пацієнта, техніки оперативного втручання [5]. Проте щодо небариатричних операцій у пацієнтів з ожирінням таких даних немає. У ретроспективному когортному дослідженні Wang et al. [6] показали, що інцидентність ВТЕ після абдомінальних операцій не залежить від ІМТ, за виключенням пацієнтів з ІМТ>40 кг/м², у яких частіше спостерігалась емболія легеневої артерії після реконструктивних операцій передньої черевної стінки. Тим не менш у сучасній хірургії пацієнтам навіть з надмірною масою (ІМТ>25 кг/м²) завжди додається 1 бал при оцінці ризику ВТЕ за загальноприйнятою шкалою Caprini [7].

Для запобігання розвитку післяопераційної ВТЕ в усіх пацієнтів з ожирінням використовують механічну профілактику, антикоагулянти та, за абсолютних показань, фільтри нижньої порожнистої вени [8]. Але за відсутності великих рандомі-

зованих досліджень більшість рекомендацій та їхня доказовість знаходяться на рівні 2С, тобто слабкі рекомендації з низьким рівнем доказовості. Окрім того, лапароскопічна техніка операції, яку рекомендовано використовувати як метод вибору не тільки в бариатричній, а й в іншій абдомінальній хірургії [9; 10], сама по собі підвищує ризик ВТЕ [11]. Тому залишається актуальним застосування інших технік впливу на тромбоутворення у цій групі пацієнтів.

Відомо, що епідуральна аналгезія (ЕА) забезпечує такі потенційні переваги, як зменшення білків коагуляції та тромбоцитарної активності, збереження фібринолітичної функції шляхом модуляції післяопераційної стресової реакції й збільшення артеріального та венозного кровотоку, запобігаючи тим самим післяопераційним ускладненням, пов'язаним з коагуляцією [12; 13]. Застосування ЕА у «великій» судинній хірургії сприяє зниженню таких тромбоеластографічних (ТЕГ) показників фібриноген-тромбоцитарної активності, як кута нахилу α (α) і максимальної амплітуди (МА) [14], а у «великій» абдомінальній хірургії — може впливати на підвищення протромбінового часу (ПЧ), активованого часткового тромбoplastинного часу (АЧТЧ) та кількості тромбоцитів при майже незмінних показниках ТЕГ [15]. Такі зміни гемостатичного потенціалу (ГП) після операції можуть бути вигідними для пацієнтів з ожирінням щодо зменшення ризику ВТЕ.

Мета дослідження: оцінити вплив ЕА на показники системи регуляції агрегатного стану крові (РАСК) у пацієнтів з ожирінням, прооперованих на органах черевної порожнини лапароскопічним способом.

Матеріали та методи дослідження

Після погодження протоколу дослідження комісією з питань біоетики при Запорізькому державному медичному університеті та отримання письмової інформованої згоди пацієнти з ІМТ більше 30 кг/м², функціональним класом ASA від I до III та віком після 18 років, яким планувалося виконання лапароскопічної операції, були послідовно включені в проспективне, двоцентрове, подвійне сліпе дослідження. Критерієм виключення були: перехід з лапароскопічної техніки операції на лапаротомію, реоперація в найближчому післяопераційному періоді або відмова пацієнта на будь-якому етапі дослідження. Усім хворим була проведена тотальна внутрішньовенна анестезія (ТВА) на основі пропофолу, фентанілу й атракурію з використанням інших допоміжних препаратів згідно з протоколом мультимодальної анестезії/аналгезії, описаного нами раніше [16]. У випадках коли анестезіолог, що проводив анестезію, приймав рішення про використання ЕА для періопераційного знеболювання, він застосовував методику ЕА з вищезазначеного протоколу. Відповідно, пацієнти з ЕА увійшли до дослідної групи, а пацієнти без ЕА — до групи порівняння.

До операції пацієнти не отримували будь-яких препаратів дезагрегантної або антикоагулянтної дії, для профілактики ВТЕ їм застосовували тільки механічну компресію вен нижніх кінцівок. Після операції, через 6 год, усім пацієнтам призначали низькомолекулярний гепарин (НМГ) еноксапарин 0,4 мл підшкірно 1 раз на добу. Інфузійно-трансфузійну терапію проводили без використання препаратів, які впливають на реологічні властивості крові.

Показники системи РАСК оцінювали безпосередньо перед операцією (1-й етап) та на 3-тю добу після операції (2-й етап), використовуючи методику низькочастотної п'єзоелектричної тромбоеластографії (НПТЕГ), за допомогою апаратно-програмного комплексу АРП-01М «Меднорд», Україна [17]. Визначали час контакт-

ної фази коагуляції (Т1) та її інтенсивність (ІКК), константу тромбінової активності (КТА), час згортання крові (ЧЗК), інтенсивність коагуляційного драйву (ІКД), інтенсивність полімеризації згустка (ІПЗ), максимальну щільність згустка (МА), інтенсивність ретракції та лізису згустка (ІРЛЗ). Отримані величини порівнювали з референтними показниками ГП, визначеними розробниками НПТЕГ [18]. Для більш якісної оцінки змін величин НПТЕГ вихідне значення початкового показника агрегатного стану крові (А0) прирівнювали до 200 відносних одиниць у всіх пацієнтів. Для виключення помилки, пов'язаної із застосуванням НМГ, аналіз ГП на 3-тю добу проводили безпосередньо перед наступним плановим введенням НМГ.

Статистичний аналіз проведено за допомогою програми Statistica for Windows версія 6.0. Кількісні змінні представлені як середнє \pm стандартне відхилення при нормальному розподілі даних, медіана та квартилі — при ненормальному. Для їхнього порівняння використовували t-тест Стьюдента та U-тест Манна — Уїтні. Категоріальні змінні були розраховані як частоти і порівнювалися за допомогою критерію χ^2 або точного критерію Фішера. Дані з величиною $p < 0,05$ вважалися статистично значущими.

Результати дослідження та їх обговорення

Усього проаналізовано дані 52 пацієнтів: у групу ЕА увійшли 25 пацієнтів, у групу ТВА — 26 пацієнтів. За демографічними показниками, функціональним станом за ASA, ІМТ, видом і тривалістю операції групи не мали статистично значущих відмінностей (табл. 1). Не було жодного інциденту інтраопераційної крововтрати більше 500 мл та будь-якої післяопераційної крововтрати. Усіх пацієнтів виписали на 3–7-й день після операції без клінічних проявів ВТЕ.

Показники НПТЕГ перед операцією достовірно не відрізнялися між групами дослідження, але деякі з них мали відмінності від референтних значень (табл. 2). Так, рівень Т3 був зменшений на 35 % у групі ЕА та на 29 % у групі ТВА, величина ІКД була більшою на 14–16 % в обох групах, значення ІРЛЗ було зниженим на 38 %

Таблиця 1

Характеристика пацієнтів

Параметри	Група ЕА, n=25	Група ТВА, n=26
Вік, роки	55,4 \pm 12,6	54,5 \pm 13,2
Стать, чол./жін., n	6/19	6/20
ІМТ, кг/м ²	33,7 \pm 6,1	34,5 \pm 5,6
ASA I, II, III, n	5/14/6	5/15/6
Види операцій		
Фундоп्लीкація, n (%)	16 (64)	16 (62)
Резекція кишечника, n (%)	4 (16)	4 (15)
Sleeve-резекція, n (%)	2 (8)	2 (8)
TAPP, n (%)	3 (12)	4 (15)
Тривалість операції, хв	117 \pm 37	115 \pm 32

Примітка. ASA — Американська спілка анестезіологів; Sleeve-резекція — рукавна резекція шлунка; TAPP — трансабдомінальна герніопластика.

Стан системи гемостазу у хворих з ожирінням до операції

Показник	Референтні значення	Група ЕА, n=25	Група ТВА, n=26
Т1, хв	0,8 [0,6; 1,3]	1,1 [0,75; 1,2]	1,0 [0,8; 1,13]
ІКК, відн. од.	26 [16; 36]	17,62 [13,47; 22,1]	18,66 [14,51; 19,07]
КТА, відн. од.	30 [25; 40]	35,67 [30,44; 42,16]	36,43 [29,58; 40,45]
Т3, хв	8,0 [5,9; 9,0]	5,2* [4,4; 5,6]	5,7* [5,1; 7,4]
ІКД, відн. од.	38 [28; 46]	44,15* [38,16; 48,52]	45,52* [40,12; 49,44]
ІПЗ, відн. од.	18,5 [15,4; 22,5]	17,68 [13,15; 19,7]	17,01 [14,86; 20,16]
МА, відн. од.	510 [450; 650]	525 [467; 595]	532 [455; 607]
ІРЛЗ, відн. од.	0,29 [0,27; 2,3]	0,18* [0,0; 1,62]	0,17* [0,0; 0,64]

Примітка. * — $p < 0,05$ порівняно з референтними значеннями.

у групі ЕА та на 42 % у групі ТВА. Показники Т1 та ІКК мали недостовірні розбіжності з референтними значеннями в межах 20–32 %, відображаючи вихідне зниження агрегаційної спроможності тромбоцитів.

На 3-тю добу після операції в групі ТВА величини ІКК, Т3, ІКД та ІРЛЗ достовірно не змінювались і зберігалися на вихідному рівні, а в групі ЕА — Т3, ІКД та ІРЛЗ достовірно змінювались до рівня референтних значень, ІКК — до нижньої межі норми (табл. 3).

Лапароскопія з метою зменшення ризику ВТЕ є методом вибору у пацієнтів з ожирінням завдяки можливості ранньої мобілізації після операцій на черевній порожнині та передній черевній стінці [8]. З тієї ж причини ЕА, за рахунок своїх можливих негативних впливів на гемодинаміку та нервово-м'язову провідність, усе менше застосовується в бариатричній хірургії та лапароскопічній хірургії при супровідному ожирінні, але залишається надійною технікою запобігання ВТЕ.

Одним із механізмів, за допомогою якого ЕА знижує відсоток ВТЕ після абдомінальної хірургії, є симпатолітичний ефект ЕА. Delis et al. [19] продемонстрували, що ЕА, навіть у поєднанні із загальною анестезією, забезпечує більш високі швид-

Динаміка показників гемостазу на 3-тю добу після операції

Показник	Етап	Група ЕА, n=25	Група ТВА, n=26
ІКК, відн. од.	1	17,62 [13,47; 22,1]	18,66 [14,51; 19,07]
	2	15,82* [12,46; 19,68]	20,27 [16,11; 24,12]
Т3, хв	1	5,2 [4,4; 5,6]	5,7 [5,1; 7,4]
	2	8,3** [7,3; 9,5]	6,2 [5,5; 7,2]
ІКД, відн. од.	1	44,15 [38,16; 48,52]	45,52 [40,12; 49,44]
	2	36,72** [31,25; 40,36]	46,37 [41,33; 50,27]
ІРЛЗ, відн. од.	1	0,18 [0,0; 1,62]	0,17 [0,0; 0,64]
	2	0,97** [0,2; 1,84]	0,18 [0,0; 0,51]

Примітка. * — $p < 0,05$ порівняно між групами; # — $p < 0,05$ порівняно між етапами в групі.

кості венозного кровотоку в ногах. Hollmann et al. [20] довели, що ЕА запобігає негайній післяопераційній гіперкоагуляції, не впливаючи на фізіологічну агрегацію та процеси коагуляції. Деякі автори вважають, що корисні ефекти ЕА на тромбоутворення можуть бути багатофакторними і включати: гіперкінетичний кровотік, схильність до зменшення згортання, більш ефективний фібриноліз, вплив локальних анестетиків на лейкоцити, тромбоцити, еритроцити, білки плазми та ендотелій [21]. Вивчаючи інцидентність спінальної гематоми після ЕА при резекції стравоходу, Thomas et al. [15] показали, що ЕА впливає на антикоагулянтні властивості крові, підвищуючи рівень ПЧ та АЧТЧ, достовірно не змінюючи показники ТЕГ.

Для оцінки впливу ЕА на ГП ми використовували НПТЕГ — *point of care* (POC) технологію, за допомогою якої одночасно можна дослідити параметри агрегації, коагуляції та фібринолізу [18]. Результати нашого дослідження показують, що перед операцією у пацієнтів з ожирінням скорочується такий хронометричний показник ГП, як ТЗ, і збільшується такий структурний показник ГП, як ІКД. Ці знахідки підтверджують загальновідому інформацію про вихідний стан гіперкоагуляції у вищезазначеної категорії пацієнтів, але дозволяють конкретизувати, що це відбувається на протеолітичному етапі фібриногенезу. Післяопераційне призначення еноксапарину (через 6 год після операції та 1 раз на добу наступними днями) не призводило до протекції від гіперкоагуляції, оскільки ТЗ та ІКД залишалися на попередньому рівні в групі ТВА навіть на 3-й післяопераційний день. Натомість, додаткове періопераційне використання ЕА дозволило зменшити гіперкоагуляцію, подовжуючи ТЗ та зменшуючи ІКД. Ці результати демонструють, що запобігання стану гіперкоагуляції є дуже важливим у пацієнтів з ожирінням після лапароскопічних операцій та може бути досягнуте застосуванням ЕА.

Отримані нами дані щодо тенденції до зниження ІКК у групі ЕА на 3-тю добу після операції свідчать про дезагрегаційні можливості цієї техніки аналгезії. Такі зміни судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу є дуже корисними для станів підвищеної агрегації формених елементів і зниження суспензійної стабільності крові. Проте, за даними Carpinì et al. [22], після лапароскопії превалює активація плазмених факторів згортання, а не агрегаційної функції тромбоцитів. Більш того, вихідний знижений рівень ІКК та підвищений рівень Т1 у нашому дослідженні дозволили припустити, що пацієнти з ожирінням мають компенсаторне зниження агрегації тромбоцитів. Тим не менш використання ЕА не призвело до вагомих періопераційних геморагічних ускладнень, тому ми вважаємо її безпечною технікою у даній категорії пацієнтів.

Фібриноліз є заключним етапом системи гемостазу, який, за відсутності даних літератури, не досліджений у пацієнтів з ожирінням. Використовуючи НПТЕГ, ми виявили зниження ІРЛЗ в обох групах дослідження, що вказує на наявність вихідного дисбалансу в системі РАСК: інтенсивність фібринолізу не компенсує інтенсивність тромбоутворення. Така невідповідність зберігається у пацієнтів із групи ТВА до 3-ї доби після операції, а в групі ЕА лізис згустка стабілізується, про що свідчить зростання ІРЛЗ до референтної величини. Ці дані підтверджують позитивний, модулюючий вплив ЕА на систему фібринолізу, імовірно, опосередкований її іншими позитивними ефектами на гемостаз.

Основним обмеженням нашого дослідження є замала кількість пацієнтів у групах, що не дозволило виявити різницю в інцидентності післяопераційних ВТЕ між ними. Враховуючи відсутність авторитетних рекомендацій щодо тромбопрофілак-

тики при ожирінні, перспективним є використання НПТЕГ для моніторингу системи гемостазу та контролю ефективності менеджменту ВТЕ у даної категорії пацієнтів.

Висновки

1. Вихідний стан ГП у пацієнтів з ожирінням має схильність до хронометричної та структурної гіперкоагуляції, помірного зниження фібринолізу й агрегаційної активності формених елементів крові.

2. Періопераційне використання ЕА в абдомінальній лапароскопічній хірургії у пацієнтів з ожирінням сприяє нормалізації показників коагуляції та фібринолізу, але зменшує показники агрегації крові до нижньої межі норми.

Ключові слова: ожиріння, лапароскопічна хірургія, гемостаз, епідуральна аналгезія.

ЛІТЕРАТУРА

1. Stein P. D., Beemath A., Olson R. E. Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. *Am J Med.* 2005. Vol. 118. P. 978–980.
2. Freeman A. L., Pendleton R. C., Rondina M. T. Prevention of venous thromboembolism in obesity. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2010. Vol. 8, № 12. P. 1711–1721.
3. Incidence of venous thromboembolism after bariatric surgery: a population-based cohort study / D. A. Froehling et al. *Obes Surg.* 2013. Vol. 23. P. 1874–1879.
4. The long-term risk of venous thromboembolism following bariatric surgery / K. E. Steele et al. *Obes Surg.* 2011. Vol. 21. P. 1371–1376.
5. Thromboembolic events in bariatric surgery: a large multiinstitutional referral center experience / M. H. Jamal et al. *Surg Endosc.* 2015. Vol. 29. P. 376–380.
6. Perioperative rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in normal weight vs obese and morbidly obese surgical patients in the era post venous thromboembolism prophylaxis guidelines / L. Wang et al. *Am J Surg.* 2015. Vol. 210. P. 859–863.
7. Caprini J. A. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care. *Dis Mon.* 2005. Vol. 51. P. 70–78.
8. Venclauskas L., Maleckas A., Arcelus J. I. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis. Surgery in the obese patient. *Eur J Anaesthesiol.* 2018. Vol. 35. P. 147–153.
9. Clinical Practice Guidelines for Enhanced Recovery After Colon and Rectal Surgery From the American Society of Colon and Rectal Surgeons and Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons / J. C. Carmichael et al. *Dis Colon Rectum.* 2017. Vol. 60. P. 761–784.
10. Guidelines for Perioperative Care in Bariatric Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations / A. Thorell et al. *World J Surg.* 2016. Vol. 40. P. 2065–2083.
11. Systemic coagulation and fibrinolysis after laparoscopic and open gastric bypass / N. T. Nguyen et al. *Arch Surg.* 2001. Vol. 136. P. 909–916.
12. Kehlet H., Holte K. Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. *British Journal of Anaesthesia.* 2001. Vol. 87, № 1. P. 62–72.
13. Liu S., Wu C. Effect of postoperative analgesia on major postoperative complications: A systemic update of the evidence. *Anesthesia & Analgesia.* 2007. Vol. 104, № 3. P. 689–702.
14. Effects of Epidural Anesthesia and Analgesia on Coagulation and Outcome After Major Vascular Surgery / K. J. Tuman et al. *Anesth Analg.* 1991. Vol. 73. P. 696–704.

15. Pre- to postoperative coagulation profile of 307 patients undergoing oesophageal resection with epidural blockade over a 10-year period in a single hospital: implications for the risk of spinal haematoma / O. Thomas et al. *Perioperative Medicine*. 2017. Vol. 6. P. 14. doi 10.1186/s13741-017-0070-7.

16. Vorotyntsev S., Grytcenko S., Grynovska M. Multimodal Anesthesia/Analgesia Model in Obese Patients Undergoing Open Abdominal Surgery. *GSL J Anesth Open Access*. 2017. Vol. 1. P. 101. <http://gslpublishers.org/journals/current-issue.php?title=gsl-journal-of-anesthesiology-open-access>.

17. Применение нового метода исследования функционального состояния системы гемостаза в клинической практике / И. И. Тютрин и др. *Український журнал екстремальної медицини імені Г. О. Можєєва*. 2010. Т. 11, № 4. С. 156–160.

18. Тютрин И. И., Удут В. В. Низкочастотная пьезотромбоэластография цельной крови: алгоритмы диагностики и коррекции гемостазиологических расстройств. Томск: Издательский Дом Томского государственного университета, 2016. 170 с.

19. Effects of epidural-and-general anesthesia combined versus general anesthesia alone on the venous hemodynamics of the lower limb. A randomized study / K. T. Delis et al. *Thromb Haemost*. 2004. Vol. 92, № 5. P. 1003–1011.

20. Epidural anesthesia prevents hypercoagulation in patients undergoing major orthopedic surgery / M. W. Hollmann et al. *Reg Anesth Pain Med*. 2001. Vol. 26, № 3. P. 215–222.

21. Modig J. Influence of regional anesthesia, local anesthetics, and sympathicomimetics on the pathophysiology of deep vein thrombosis. *Acta Chir Scand*. 1989. Vol. 550. P. 119–124.

22. Postoperative hypercoagulability and deep-vein thrombosis after laparoscopic cholecystectomy / J. A. Caprini et al. *Surg Endosc*. 1995. Vol. 9. P. 304–309.

REFERENCES

1. Stein P.D., Beemath A., Olson R.E. Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. *Am J Med* 2005; 118: 978-980.

2. Freeman A.L., Pendleton R.C., Rondina M.T. Prevention of venous thromboembolism in obesity. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010; 8 (12): 1711-1721.

3. Froehling D.A., Daniels P.R., Mauck K.F., Collazo-Clavell M.L., Ashrani A.A., Sarr M.G., Petterson T.M., Heit J.A. Incidence of venous thromboembolism after bariatric surgery: a population-based cohort study. *Obes Surg* 2013; 23: 1874-1879.

4. Steele K.E., Schweitzer M.A., Prokopowicz G., Shore A.D., Eaton L.C., Lidor A.O., Makary M.A., Clark J., Magnuson T.H. The long-term risk of venous thromboembolism following bariatric surgery. *Obes Surg* 2011; 21: 1371-1376.

5. Jamal M.H., Corcelles R., Shimizu H., Kroh M., Safdie F.M., Rosenthal R., Brethauer S.A., Schauer P.R. Thromboembolic events in bariatric surgery: a large multiinstitutional referral center experience. *Surg Endosc* 2015; 29: 376-380.

6. Wang L., Pryor A.D., Altieri M.S., Romeiser J.L., Talamini M.A., Shroyer L., Telem D.A. Perioperative rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in normal weight vs obese and morbidly obese surgical patients in the era post venous thromboembolism prophylaxis guidelines. *Am J Surg* 2015; 210: 859-863.

7. Caprini J.A. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care. *Dis Mon* 2005; 51: 70-78.

8. Venclauskas L., Maleckas A., Arcelus J.I. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis. Surgery in the obese patient. *Eur J Anaesthesiol* 2018; 35: 147-153.

9. Carmichael J.C., Keller D.S., Baldini G., Bordeianou L., Weiss E., Lee L., Boutros M., McClane J., Feldman L.S., Steele S.R. Clinical Practice Guidelines for Enhanced Recovery After Colon and Rectal Surgery From the American Society of Colon and Rectal Surgeons and Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons. *Dis Colon Rectum* 2017; 60: 761-784.
10. Thorell A., MacCormick A.D., Awad S. et al. Guidelines for Perioperative Care in Bariatric Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations. *World J Surg*. 2016; 40: 2065-2083.
11. Nguyen N.T., Owings J.T., Gosselin R., Pevec W.C., Lee S.J., Goldman C., Wolfe B.M. Systemic coagulation and fibrinolysis after laparoscopic and open gastric bypass. *Arch Surg* 2001; 136: 909-16.
12. Kehlet H., Holte K. Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. *British Journal of Anaesthesia* 2001; 87 (1): 62-72.
13. Liu S., Wu C. Effect of postoperative analgesia on major postoperative complications: A systemic update of the evidence. *Anesthesia & Analgesia* 2007; 104 (3): 689-702.
14. Tuman K.J., McCarthy R.J., March R.J., DeLaria G.A., Patel R.V., Ivankovich A.D. Effects of Epidural Anesthesia and Analgesia on Coagulation and Outcome After Major Vascular Surgery. *Anesth Analg* 1991; 73: 696-704.
15. Thomas O., Lybeck E., Flisberg P., Schott U. Pre- to postoperative coagulation profile of 307 patients undergoing oesophageal resection with epidural blockade over a 10-year period in a single hospital: implications for the risk of spinal haematoma. *Perioperative Medicine* 2017; 6: 14. doi 10.1186/s13741-017-0070-7.
16. Vorotyntsev S., Grytcenko S., Grynovska M. Multimodal Anesthesia/Analgesia Model in Obese Patients Undergoing Open Abdominal Surgery. *GSL J Anesth Open Access* 2017; 1: 101. <http://gslpublishers.org/journals/current-issue.php?title=gsl-journal-of-anesthesiology-open-access>.
17. Tyutrin I.I., Tarabrin O.A., Stetsenko A.I., Shcherbakov S.S., Garichenko D.G. Application of a new method for studying the functional state of the hemostasis system in clinical practice. *Ukrainskyy Zhurnal Extremal'noy Meditsyny imeni Mozhaeva* 2010; 4: 156-160.
18. Tyutrin I.I., Udut V.V. *Nizkochastotnaya pyezotromboelastografiya celnoy krovi: algoritmy diagnostiki i korrektsii gemostaziologicheskikh rasstroystv*. [Low-frequency piezotromboelastigraphy of whole blood: algorithms for diagnosis and correction of hemostasis disorders]. Tomsk, Izdatelskiy dom Tomskogo gosudarstvennogo universiteta, 2016. 170 p.
19. Delis K.T., Knaggs A.L., Mason P., Macleod K.G. Effects of epidural-and-general anesthesia combined versus general anesthesia alone on the venous hemodynamics of the lower limb. *A randomized study* 2004; 92 (5): 1003-1011.
20. Hollmann M.W., Wiczorek K.S., Smart M., Durieux M.E. Epidural anesthesia prevents hypercoagulation in patients undergoing major orthopedic surgery. *Reg Anesth Pain Med*. 2001; 26 (3): 215-222.
21. Modig J. Influence of regional anesthesia, local anesthetics, and sympathicomimetics on the pathophysiology of deep vein thrombosis. *Acta Chir Scand*. 1989; 550: 119-124.
22. Caprini J.A., Arcelus J.I., Laubach M., Size G., Hoffman K.N., Coats R.W., Blattner S. Postoperative hypercoagulability and deep-vein thrombosis after laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 1995; 9: 304-309.

Надійшла до редакції 16.03.2018

Рецензент канд. мед. наук, доц. І. Л. Басенко, дата рецензії 21.03.2018