

УДК 616.15-008.1

**ВЫБОР ПРЕПАРАТА  
ДЛЯ ТРОМБОПРОФИЛАКТИКИ  
В АБДОМИНАЛЬНОЙ ОНКОХИРУРГИИ**

Синьков Сергей Васильевич – д.м.н.  
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,  
Краснодар, Россия

При компенсированном состоянии системы гемостаза отсутствуют различия в эффективности и безопасности любого из применяемых антикоагулянтов (в том числе нефракционированного гепарина). При тромботическом варианте субкомпенсации системы гемостаза наиболее эффективным антикоагулянтом является эноксапарин, обладающий необходимой в этой ситуации профибринолитической активностью. При геморрагическом варианте субкомпенсации системы гемостаза наиболее действенным антикоагулянтом является дальтепарин, обладающий достаточной антикоагуляционной и низкой профибринолитической активностью. Применение эноксапарина сопряжено с риском повышения частоты развития геморрагических осложнений.

Ключевые слова: ТРОМБОПРОФИЛАКТИКА,  
ГЕПАРИНЫ, ТРОМБОЭЛАСТОГРАММА

UDC 616.15-008.1

**CHOICE OF THE DRUG  
FOR THROMBOPROPHYLACTICS  
IN ABDOMINAL ONCOLOGIC SURGERY**

Sin'kov Sergey Vasil'evich – MD  
SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»,  
Krasnodar, Russia

There is no difference in efficacy and safety of any anti-coagulant used (including non-fractionated heparin) when the homeostasis is compensated. The most effective anticoagulant for thrombotic sub-compensation of the homeostasis is enoxaparine. It has profibrinolytic activity that is required in such situation. The most effective anticoagulant dalteparine used in thrombotic sub-compensation embodiment of the homeostasis. It has sufficient anticoagulation and low profibrinolytic activity. Using of enoxaparine in this situation has coupled with a risk of increasing the frequency of hemorrhagic complications.

Key words: THROMBOPROPHYLAXIS,  
HEPARINS, TROMBOELASTOGRAMMA

## Введение

Тромбоэмболические осложнения остаются одной из наиболее актуальных проблем хирургического лечения пациентов с онкопатологией [1]. Эффективность и безопасность проводимой тромбопрофилактики во многом зависят от используемого лекарственного препарата. Долгое время для этой цели применялся преимущественно нефракционированный гепарин (НФГ), характеризующийся рядом нежелательных свойств. Появившиеся позже низкомолекулярные гепарины (НМГ) во многом лишены указанных выше недостатков. Основные представители НМГ: эноксапарин, надропарин, дальтепарин. НМГ представляют собой группу препаратов, значительно отличающихся от НФГ и друг от друга, в связи с этим вполне обоснован вопрос выбора гепарина для тромбопрофилактики в той или иной ситуации [2–3].

Выбор гепарина должен зависеть прежде всего от состояния системы гемостаза. Определить степень реактивности и компенсации системы гемостаза позволяют оценка структурных свойств образующегося сгустка и наличие баланса между процессами коагуляции и фибринолиза по данным тромбоэластограммы (ТЭГ) [4–8]. На основании этого были сформулированы характеристики степеней дисфункции системы гемостаза [9–11].

Компенсированная дисфункция гемостаза регистрируется в случае наличия количественных изменений компонентов системы, не приводящих к структурным нарушениям образующегося сгустка (имеющиеся нарушения не предрасполагают к тромботическим или геморрагическим осложнениям). Субкомпенсированная дисфункция гемостаза определится при различных нарушениях, сопровождающихся структурными изменениями образующегося сгустка. При этом можно выделить два варианта: 1-й вариант – тромботический – повышение гемостатического потенциала крови на фоне формирования плотного длительно существующего сгустка (превалирует

риск возникновения тромботических осложнений); 2-й вариант – геморрагический – снижение гемостатического потенциала крови на фоне формирования рыхлого сгустка (преобладает риск развития геморрагических осложнений). Декомпенсированная дисфункция гемостаза отмечается в случае выраженных хронометрических и структурных нарушений, сопровождающихся клиническими проявлениями.

### **Материал и методы**

В ретроспективном исследовании были проанализированы результаты исследования 592-х пациентов, оперированных по поводу абдоминальной онкопатологии – злокачественного поражения желудка, печени, поджелудочной железы, толстой и прямой кишки. Возраст пациентов составлял 46–64 года, тяжесть состояния оценивалась от 64 до 105 баллов по шкале APACHE III.

Периоперационная тромбопрофилактика проводилась по общепринятым национальным рекомендациям. С целью сравнения эффективности и безопасности применения различных антикоагулянтов были выделены три группы пациентов: 1-я группа – получали НФГ ( $n = 192$ ), 2-я группа – эноксапарин ( $n = 202$ ) и 3-я группа – дальтепарин ( $n = 198$ ).

Забор образцов крови для мониторинга показателей системы гемостаза осуществлялся из центральной вены. Среди гемостазиологических параметров регистрировали: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПТВ), уровень растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), количество фибриногена, уровень антитромбина III (АТ III), количество тромбоцитов и степень их агрегации (СА) (на основании данных агрегатометрии). В качестве интегрального способа оценки функционального состояния системы гемостаза использовали тромбоэластографию.

Определяли следующие величины: R – время от момента, когда образец был помещен в анализатор, до образования первых нитей фибрина; K – время от момента начала образования сгустка до достижения фиксированного уровня его прочности; MA – максимальная амплитуда, характеризующая максимум динамических свойств соединения фибрина и тромбоцитов и отображающая максимальную прочность сгустка; LY 30 – изменение площади под кривой тромбоэластограммы в течение следующих за достижением максимальной амплитуды 30 мин по отношению к площади под кривой тромбоэластограммы без признаков лизиса.

Для статистической обработки данных применяли критерии Уилкоксона и Ньюмена – Кейлса. Величины показателей приведены в виде медианы (Me), 25-го и 75-го перцентилей (p25% и p75%, соответственно).

### **Результаты исследования и их обсуждение**

У больных, получавших НФГ, сохранялась повышенная агрегация тромбоцитов. При использовании НМГ степень агрегации тромбоцитов оставалась в пределах нормы и была достоверно ниже, чем при получении НФГ (таблица 1). Результаты исследования соответствуют литературным данным, согласно которым НФГ обладает проагрегационным влиянием на тромбоциты, а НМГ имеют незначительное влияние на количество тромбоцитов и их агрегационную способность.

Фибринолитическая активность крови при использовании эноксапарина была в пределах нормы или повышена, в случае применения дальтепарина – в пределах нормы, а при получении НФГ фибринолиз у всех пациентов оставался угнетенным. Профибринолитические свойства НМГ, по данным литературы, обусловлены стимуляцией секреции активатора плазминогена тканевого типа из эндотелия сосудистой стенки в кровоток [12]. Кроме того, литературные данные указывают на наиболее выраженный

профибринолитический эффект эноксапарина по сравнению с другими НМГ.

Таблица 1 – Влияние гепаринов на основные параметры системы гемостаза

Параметр	Анти-коагулянт	Медиана (перцентили 25–75)		
		Исходно	Третьи сутки после операции	Пятые сутки после операции
Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), с	НФГ	32,4 (29,4–37,8)	34,6 (31,5–39,5)	35,7 (32,4–40,3)
	Дальтепарин	31,9 (28,8–37,5)	34,8 (32,5–40,1)	35,6 (33,1–40,5)
	Эноксапарин	32,2 (29,1–36,5)	35,2 (32,8–40,5)	35,8 (33,4–40,9)
Протромбиновое время (ПТВ), с	НФГ	14,6 (13,7–15,1)	14,9 (12,7–16,4)	15,7 (13,5–17,5)
	Дальтепарин	14,2 (13,5–15,4)	15,1 (13,6–16,9)	14,5 (12,5–16,2)
	Эноксапарин	14,7 (12,8–16,1)	14,6 (13,3–16,1)	14,4 (13,1–15,8)
Уровень антитромбина III (АТ III), %	НФГ	82 (74–92)	88 (82–95)	92 (84–102)
	Дальтепарин	81 (75–88)	87 (81–93)	94 (86–104)
	Эноксапарин	81 (73–89)	90 (85–95)	95 (88–103)
Растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК), мг/100 мл	НФГ	5,0 (4,2–5,8)	9,3* (7,8–11)	8,9* (7,3–10,5)
	Дальтепарин	5,1 (4,2–6,2)	7,5* (6,1–8,9)	7,8* (6,8–8,8)
	Эноксапарин	5,1 (4,1–6,1)	7,6* (6,6–8,7)	7,5* (6,7–8,3)
Степень агрегации тромбоцитов, %	НФГ	37,6 (32,4–43)	44,5 (36,3–52,7)	38,2 (31,2–45,6)
	Дальтепарин	38,2 (31,8–45)	25,4* (20,3–29,5)	22,5* (17,8–27)
	Эноксапарин	39,2 (32,5–46,5)	26,5* (21,5–31,1)	24,8* (20,5–29,7)
LY30 ТЭГ (%)	НФГ	8 (5–15)	0 (0–8)*	0 (0–8)*
	Дальтепарин	8 (5–15)	8 (4–10)	10 (5–15)
	Эноксапарин	8 (5–15)	12 (7–17)*	14 (8–18)*
Максимальная амплитуда (МА) ТЭГ, мм	НФГ	52 (44–62)	54 (46–64)	56 (48–66)
	Дальтепарин	53 (44–63)	54 (46–66)	56 (49–67)
	Эноксапарин	54 (45–64)	52 (42–63)	48 (40–60)

\* –  $p < 0,05$  по сравнению с исходным состоянием по критерию Ньюмена – Кейлса, ТЭГ – тромбоэластограмма.

На следующем этапе исследования в каждой группе были выделены пациенты с компенсированным состоянием системы гемостаза по данным тромбоэластографии, а также с тромботическим и геморрагическим вариантами субкомпенсации системы гемостаза. При компенсированном состоянии системы гемостаза не получено достоверных различий между показа-

телями в варианте с использованием изучаемых антикоагулянтов. Таким образом, в этом случае их эффективность и безопасность равноценны и может быть применен любой из препаратов.

В таблицах 2–3 представлены данные о состоянии системы гемостаза у больных с тромботическим и геморрагическим вариантами субкомпенсации системы гемостаза, получавших тромбопрофилактику с помощью НФГ, эноксапарина или дальтепарина.

При тромботическом варианте субкомпенсации системы гемостаза антикоагуляционная активность крови поддерживалась в пределах нормы при использовании все трех препаратов (отсутствие различий в значениях АЧТВ, ПТВ). Для пациентов, получавших НФГ, было характерно более выраженное фибринообразование, о чем свидетельствовали достоверно более высокие значения в этой подгруппе уровня фибриногена (на 5–7-е сутки) и РФМК (на 3–7-е сутки), по сравнению с больными, получавшими эноксапарин и дальтепарин. Не отмечалось достоверной разницы в уровне тромбоцитов в зависимости от применяемого антикоагулянта. При использовании эноксапарина и дальтепарина степень агрегации тромбоцитов оставалась в пределах нормы и была достоверно ниже, чем в случае применения НФГ. У пациентов, получавших НФГ, отмечалась тенденция к угнетению фибринолиза. При использовании эноксапарина и дальтепарина поддерживалась нормальная фибринолитическая активность крови, о чем свидетельствовали значения МА и LY30 тромбоэластограммы. Наиболее эффективное восстановление угнетенной исходно фибринолитической активности крови наблюдалось при использовании эноксапарина. Таким образом, наиболее эффективным антикоагулянтом в этой ситуации является эноксапарин, применение которого возможно с первых послеоперационных суток.

При геморрагическом варианте субкомпенсации системы гемостаза антикоагуляционная активность крови поддерживалась в пределах нормы

при использовании все трех препаратов (фиксировали отсутствие различий в значениях АЧТВ, протромбинового времени).

Таблица 2 – Тромбопрофилактика (на основе нефракционированного гепарина, эноксапарина и дальтепарина) у больных с тромботическим вариантом субкомпенсации системы гемостаза

Параметр	Препарат	Послеоперационные сутки			
		1-е	2-е	3-е	5-е
Протромбиновое время (ПТВ), с	Эноксапарин	13,7 (12,4–15,1)	13,6 (12,1–15,0)	14,9 (13,6–16,3)	15,3 (13,7–16,8)
	НФГ	13,6 (12,4–15,2)	14,0 (12,6–15,0)	14,8 (13,4–16,1)	15,1 (13,7–16,5)
	Дальтепарин	13,4 (12,2–14,5)	14,1 (12,8–15,6)	15,2 (13,8–16,4)	15,5 (13,8–16,6)
Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), с	Эноксапарин	37,5 (34,2–41,0)	38,5 (34,8–42,1)	37,5 (33,9–41,4)	38,2 (34,5–42,4)
	НФГ	37,9 (34,2–42,5)	36,8 (33,5–39,6)	37,2 (33,1–40,5)	37,5 (34,5–41,6)
	Дальтепарин	36,5 (33,6–41,4)	35,9 (32,8–38,3)	36,6 (32,6–41,4)	36,7 (33,1–41,4)
Тромбоциты, тыс. / мкл	Эноксапарин	231 (212–264)	224 (192–250)	252 (231–279)	278 (227–305)
	НФГ	232,4 (195–284)	254,5 (215–305)	271,5 (222–341)	284,6 (229–315)
	Дальтепарин	239,9 (210–292)	276,0 (221–343)	288,2 (226–375)	295,9 (268–343)
Агрегация тромбоцитов, %	Эноксапарин	28,4 (25,1–31,2)	32,1 (29,2–36,2)	26,5 (24,0–29,0)	28,4 (25,8–32,2)
	НФГ	32,4 (25,6–41,5)	35,6 (27,4–46,8)	32,4 (25,8–40,8)	36,9 (18,9–33,4)*
	Дальтепарин	25,6 (18,6–31,9)	23,7 (11,8–30,4)	19,7 (13,7–21,6)	17,5 (13,2–27,2)
Фибриноген, г/л	Эноксапарин	4,7 (4,2–5,1)	5,1 (4,8–5,5)	5,4 (4,8–6,0)	5,8 (5,2–6,5)
	НФГ	4,5 (4,3–4,8)	5,0 (4,1–6,1)	6,5 (5,6–7,1)	7,1 (6,2–8,0)*
	Дальтепарин	4,4 (4,1–4,5)	4,7 (3,5–5,4)	5,8 (5,1–6,6)	5,8 (5,1–6,2)
Растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК), мг/дл	Эноксапарин	10,5 (9,8–11,2)	10,2 (9,3–11,0)	9,8 (8,9–11,6)	9,6 (8,9–10,5)
	НФГ	11,2 (9,1–12,5)	12,4 (9,5–14,5)	12,5 (9,6–14,8)	12,2 (9,0–13,5)*
	Дальтепарин	10,0 (8,8–12,0)	10,0 (6,3–12,0)	10,0 (9,0–12,0)	9,5 (8,9–11,0)
LY30 ТЭГ, %	Эноксапарин	0 (0–8)	8 (5–15)*	12 (10–18)*	15 (12–22)*
	НФГ	0 (0–8)	0 (0–8)	0 (0–8)	0 (0–8)
	Дальтепарин	0 (0–8)	0 (0–8)	8 (5–15)*	8 (6–12)*
Максимальная амплитуда (МА) ТЭГ, мм	Эноксапарин	62 (48–72)	56 (48–62)*	54 (45–61)*	52 (44–60)*
	НФГ	60 (47–71)	58 (49–70)	58 (48–73)	59 (49–74)
	Дальтепарин	62 (48–72)	58 (48–68)	57 (46–67)	56 (47–66)*

\* –  $p < 0,05$  по сравнению с исходным состоянием по критерию Ньюмена – Кейлса.

Таблица 3 – Тромбопрофилактика (на основе нефракционированного гепарина, эноксапарина и дальтепарина) у больных с геморрагическим вариантом субкомпенсации системы гемостаза

Параметр	Препарат	Послеоперационные сутки			
		1-е	2-е	3-е	5-е
Протромбиновое время (ПТВ), с	Эноксапарин	13,7 (12,4–15,1)	13,6 (12,1–15,0)	14,9 (13,6– 16,3)	17,5 (15,8–19,2)
	НФГ	16,5 (13,5–21,5)	24,5 (18,2–28,5)	18,3 (14,5–24,6)	18,4 (16,9–20,2)
	Дальтепарин	14,8 (13,5–19,9)	14,5 (13,1–16,9)	14,8 (13,1–17,2)	15,2 (13,8–16,7)
Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), с	Эноксапарин	38,5 (34,8–42,3)	42,4 (38,8–46,2)	42,5 (38,1–46,8)	40,4 (36,8–44,4)
	НФГ	40,1 (35,8–47,5)	44,5 (38,7–52,1)	40,2 (35,6–44,8)	38,5 (35,1–42,1)
	Дальтепарин	36,8 (28,9–42,6)	37,2 (31,2–44,3)	36,8 (32,6–42,8)	35,4 (31,8–38,7)
Тромбоциты, тыс. / мкл	Эноксапарин	168 (155–182)	152 (136–168)	172 (159–185)	174 (158–195)
	НФГ	150 (120–198)	120 (84–152)	162 (120–201)	145 (130–162)
	Дальтепарин	176 (151–232)	165 (138–189)	169 (144–193)	172 (158–188)
Агрегация тромбоцитов, %	Эноксапарин	29,4 (26,9–32,6)	32,5 (29,8–35,6)	36,5 (33,2–39,9)	32,4 (29,1–35,6)
	НФГ	34,5 (26,8–48,7)	38,2 (30,5–45,6)	40,5 (35,1–36,4)	38,2 (34,8–42,1)
	Дальтепарин	27,6 (21,5–42,7)	36,7 (25,6–42,3)	38,7 (27,3–45,2)	36,5 (33,2–39,8)
Фибриноген, г/л	Эноксапарин	5,4 (4,9–5,9)	4,0 (3,8–4,2)	3,8 (3,6–4,0)	4,1 (3,8–4,5)
	НФГ	5,6 (3,9–6,1)	4,2 (3,2–5,4)	6,5 (4,2–7,1)	6,4 (5,9–6,9)
	Дальтепарин	5,8 (4,7–7,1)	6,5 (5,2–8,1)	7,1 (5,5–9)	6,5 (6,1–6,9)
Растворимые фибриномономерные комплексы (РФМК), мг/дл	Эноксапарин	10,8 (9,8–11,8)	10,5 (9,6–11,3)	9,6 (8,6–11,2)	9,5 (8,9–10,2)
	НФГ	11,1 (9,5–14,5)	12,5 (8,9–15,4)	9,5 (7,5–14,7)	10,1 (9,2–11,2)
	Дальтепарин	12,4 (8,9–15,7)	10,8 (7,8–13,1)	10,5 (8,2–13,5)	10,2 (9,2–11,2)
LY30 ТЭГ, %	Эноксапарин	25 (18–36)	27 (20–38)	28 (20–39)	26 (18–36)
	НФГ	24 (17–35)	20 (12–28)	18 (10–26)*	15 (8–24)*
	Дальтепарин	26 (19–37)	21 (14–28)	19 (11–27)*	14 (7–22)*
Максимальная амплитуда (МА) ТЭГ, мм	Эноксапарин	44 (32–51)	46 (33–52)	47 (34–54)	48 (36–56)
	НФГ	42 (30–49)	48 (41–59)	51 (44–64)*	53 (46–66)*
	Дальтепарин	43 (31–50)	48 (40–58)	50 (42–62)*	52 (43–64)*



\* –  $p < 0,05$  по сравнению с исходным состоянием по критерию Ньюмена – Кейлса.

Не отмечалось также достоверной разницы между группами пациентов в уровне фибриногена, тромбоцитов и в степени агрегационной активности тромбоцитов. Исходно активированный фибринолиз у пациентов данной категории нормализовался при использовании НФГ или дальтепарина. В случае применения клексана фибринолитическая активность крови увеличивалась, что было сопряжено с повышением риска геморрагических осложнений. Таким образом, в рассмотренной ситуации наиболее оптимальный препарат в плане безопасности – дальтепарин.

### **Выводы**

1. Выбор гепарина для тромбопрофилактики должен зависеть, прежде всего, от функционального состояния системы гемостаза.
2. При компенсированном состоянии системы гемостаза отсутствуют различия в эффективности и безопасности любого из применяемых антикоагулянтов (в том числе нефракционированного гепарина).
3. При тромботическом варианте субкомпенсации системы гемостаза наиболее эффективным антикоагулянтом является эноксапарин, обладающий необходимой в данной ситуации профибринолитической активностью.
4. При геморрагическом варианте субкомпенсации системы гемостаза наиболее эффективным антикоагулянтом является дальтепарин, обладающий достаточной антикоагуляционной и низкой профибринолитической активностью. Применение в данной ситуации эноксапарина сопряжено с риском повышения частоты развития геморрагических осложнений.

### Список литературы

1. Шапошников С. А. Послеоперационные тромботические осложнения / С. А. Шапошников, В. Н. Чернов, И. Б. Заболотских // Статистический анализ за 50 лет Анестезиология и реаниматология. – 2004. – № 3. – С. 21–24.
2. Синьков С. В. Диагностика и коррекция расстройств системы гемостаза / С. В. Синьков, И. Б. Заболотских. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Практическая медицина, 2017. – 336 с.
3. Заболотских И. Б. Выбор антикоагулянта в зависимости от стадии ДВС-синдрома / И. Б. Заболотских, С. В. Синьков, С. А. Шапошников // Анестезиология и реаниматология. – 2004. – №3. – С. 29–31.
4. Буланов А. Ю. Тромбоэластография в современной клинической практике: атлас ТЭГ / А. Ю. Буланов. – М.: Ньюдиамед, 2015. – 114 с.
5. da Luz L. T., Nascimento B., Rizoli S. Thrombelastography (TEG(R)): practical considerations on its clinical use in trauma resuscitation // Scand J Trauma Resusc Emerg Med. – 2013; 21:29.
6. Kozek-Langenecker S. A. et al. Management of severe perioperative bleeding // Eur J Anaesthesiol. – 2013; 30: 270–382.
7. Walker C., Ingram M., Edwards D., Wood P. Use of thromboelastometry in the assessment of coagulation before epidural insertion after massive transfusion // Anaesthesia. – 2011; 66:52–55.
8. Заболотских И. Б. Периоперационное ведение больных, получающих длительную антитромботическую терапию / И. Б. Заболотских, М. Ю. Киров, С. А. Божкова, А. Ю. Буланов, Н. А. Воробьева, Е. В. Григорьев, А. И. Грицан, И. С. Курапеев, К. М. Лебединский, В. В. Ломиворотов, А. М., Овечкин В. И. Потиевская, С. В. Синьков, В. В. Субботин, Е. М. Шулутко, А. Ю. Лубнин // Анестезиология и реаниматология. – 2014. – Т.59, №4. – С. 4–14.
9. Заболотских И. Б. Периоперационное ведение больных с нарушениями системы гемостаза клинические рекомендации ФАР России / И. Б. Заболотских, С. В. Синьков, К. М. Лебединский, А. Ю. Буланов // Вестник интенсивной терапии. – 2015. – № 2. – С. 68–83.
10. Заболотских И. Б. Протокол диагностики и лечения синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания / И. Б. Заболотских, С. В. Синьков, А. М. Мануйлов // Вестник интенсивной терапии. – 2004 – №5. – С. 201–204.
11. Заболотских И. Б. К вопросу о выборе антитромботического средства (обзор литературы) / И. Б. Заболотских, С. В. Синьков, В. А. Клевко // Кубанский медицинский вестник. – 2001. – № 2. – С. 18–30.
12. Fareed J., Walenga J. M., Hoppensteadt D., Kumar A., Emanuele R. M., Williamson K. Studies on the profibrinolytic actions of heparin and its fractions // THROMB. HAEMOST. – 1985. – V. 54, N 1. – P. 309.