

ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЗОВ В ОНКОГИНЕКОЛОГИИ

О.А. Обухова, Ш.Р. Кашия, И.А. Курмуков

ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

В статье рассмотрены существующие на сегодняшний день основные пути профилактики тромбозмобических осложнений, встречающиеся в хирургической практике. Особое внимание уделено результатам исследований по применению в этих целях низкомолекулярных гепаринов, а также низкомолекулярных гепаринов второго поколения (ультранизкомолекулярных гепаринов).

Ключевые слова: низкомолекулярные гепарины, тромбозмобические осложнения, гиперкоагуляция.

THROMBOSIS PREVENTION IN ONCOGYNECOLOGY

O.A. Obukhova, Sh.R. Kashiya, I.A. Kourmukov

Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Centre»
of the Russian Academy of Medical Sciences

The article examines the existing major ways of prevention of thromboembolic complications, encountered in surgical practice. Special focus was given to the results of the studies on the application of low-molecular-weight heparins for these purposes as well as of new second generation low-molecular-weight heparins (ultra-low-molecular-weight heparins).

Key words: low-molecular-weight heparins, thromboembolic complications, hypercoagulation.

В представлении многих клиницистов свертывающая система состоит из тромбоцитов и факторов свертывания, однако в реальности в процессах коагуляции участвует множество клеточных и молекулярных факторов, формируя многокомпонентный, хорошо отлаженный механизм, называемый гемостазом. Собственно, свертывающую систему нельзя рассматривать только как систему образования сгустков крови, поскольку ее компоненты влияют на репарацию тканей, участвуют в очистке кровяного русла от продуктов фагоцитоза небактериальной природы, влияют на аутоиммунные процессы, защищают от атеросклероза, влияют на рост опухоли и процесс метастазирования. Основные клеточные компоненты свертывающей системы — это тромбоциты, эндотелиальные клетки, моноциты и эритроциты, а основные молекулярные компоненты — это факторы свертывания и их ингибиторы, фибринолитические факторы и их ингибиторы, молекулы клеточной адгезии (например, фактор Виллебранта), внутриклеточные белки, белки острой фазы воспаления, иммуноглобулины, йоны кальция, фосфолипиды, простагландины и некоторые цитокины [1].

В обычном состоянии процессы тромбообразования и растворения сгустка (фибринолиза) идут параллельно, и благодаря постоянству гомеостаза кровь остается жидкой. Хирургическое вмешательство часто вызывает дисбаланс в этой хорошо отлаженной системе, провоцируя развитие кровотечения или патологического тромбообразования, поскольку в результате кровопотери запускается некий порочный круг. С одной стороны, гиповолемия, вызванная кровопотерей, приводит к развитию органной ишемии, тканевой гипоксии и нарушению микроциркуляции в сосудах, следствием чего становится развитие органной дисфункции. С другой стороны, кровотечение провоцирует снижение тромборезистентности эндотелия микрососудов, приводя к повышению выработки тромбина, активации противосвертывающих механизмов (острого фибринолиза) с последующим его угнетением, отложению фибрина в микрососудах и формированию микротромбозов, запуская развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдрома), который вкупе с органной ишемией приводит к тяжелым последствиям.

Первую стадию ДВС-синдрома, так называемую стадию гиперкоагуляции, которая длится от 40 минут до 3–4 часов, диагностировать весьма затруднительно. Чаще клиницисты сталкиваются со второй стадией — стадией гипокоагуляции, характеризующейся развитием острого фибринолиза (компенсаторная реакция на гиперкоагуляцию в первой стадии) с тромбоцитопенией и потреблением факторов свертывания. Если компенсаторное развитие острого фибринолиза переходит физиологически допустимую границу, может начаться диффузное кровотечение. Клинически выраженная повышенная кровоточивость у пациентов с травмой и кровопотерей хирургического генеза наблюдается сравнительно редко — в 2,6% случаев. В то же время при кровотечениях в акушерстве она бывает гораздо чаще (от 15 до 32%) и имеет более трагические последствия.

Проявления ДВС в послеоперационном периоде не заканчиваются стадией гипокоагуляции. Как показали исследования Н.В. Морозова и Е.С. Золотокрылиной, под влиянием специфического лечения повышенная кровоточивость нивелируется, но уже через шесть часов от начала лечения даже при отсутствии кровотечений происходят сложные двусторонние нарушения гемостаза. С одной стороны, ускоряется образование тромбина и образование сгустка крови (гиперкоагуляция), с другой стороны, активируется фибринолиз, о чем свидетельствует наличие в плазме крови продуктов деградации фибрина и фибриногена (ПДФ), растворимых комплексов фибринмономеров (РКФМ), которые появляются при усиленной генерации тромбина и фермента плазмина при активации фибринолиза.

Далее, через 12 часов лечения, происходит угнетение фибринолитической активности плазмы крови на фоне прогрессирующей тромбинемии — вновь развивается гиперкоагуляция, но уже на фоне угнетенного фибринолиза (истощение системы пламиноген — плазмин). В это время возможно образование микротромбозов в органах и тканях, однако клинически выраженного поражения органов в этот период еще не наблюдается. Клинически значимая полиорганная недостаточность проявляется в конце первых — начале вторых суток посттравматического периода, когда

генерация тромбина и гиперкоагуляция максимально выражены на фоне угнетения фибринолиза в 2–2,5 раза. Таким образом, у больных с кровопотерей и тяжелой операционной травмой в посттравматическом периоде вслед за стадией гипокоагуляции и коагулопатических кровотечений развивается III стадия гиперкоагуляции и угнетения фибринолиза. В этот период отмечаются клинически выраженные признаки органических повреждений и велика вероятность развития тромбозов [2].

Известно, что у хирургических больных риск развития тромбозов очень высок. Например, показано, что без профилактики частота образования тромбозов глубоких вен у гинекологических больных составляет около 14%, в нейрохирургии — 22%, 26% в абдоминальной и 45–60% — в ортопедической хирургии. У онкологических больных частота развития фатальных тромбозов намного выше [3]. Кроме того, вероятность возникновения тромбозов повышается при различных сопутствующих патологиях, как-то: венозные тромбозы или ТЭЛА в анамнезе, варикозная болезнь вен нижних конечностей, тромбофлебит, наличие центрального венозного катетера, инфекционные осложнения (сепсис), хроническая сердечная недостаточность, ХОБЛ, возраст старше 40 лет и так далее (табл. 1) [4]. Собственно, само проведение оперативного вмешательства длительностью более 60 минут, применение миорелаксантов, активация симпато-адреналовой системы в ответ на операционный стресс, последующая иммобилизация — все это провоцирует повышенное тромбообразование [5].

В онкогинекологии ситуация осложняется тем, что в результате специфического воздействия опухоли в кровь больного выбрасываются медиаторы воспаления (ФНО- β , ИЛ-1 ν , ИЛ-6, интерферон- γ), повреждающие эндотелий сосудов и запускающие процесс гиперкоагуляции. С другой стороны, проведение цитостатической и гормональной терапии повышает продукцию тканевого тромбoplastина, оказывая дополнительное повреждающее действие на эндотелий сосудов, усиливая гиперкоагуляцию. Кроме того, механическое сдавливание опухолью кровеносных сосудов, их инфильтрация приводят к замедлению кровотока, также способствуя тромбообразованию.

Считается, что наиболее велика вероятность развития тромбозов при раке желудка и поджелудочной железы. На втором месте стоит рак легких, лимфомы, новообразования органов женской репродуктивной системы и органов мочеполовой системы. Относительно низок риск развития тромбозов при раке молочной железы, колоректальном раке и опухолях головы и шеи. Кроме того, провоцирующими факторами считаются тромбоцитемия выше $350 \times 10^9/\text{мкл}$, анемия (гемоглобин менее 10 г/дл), лейкоцитоз свыше $11 \times 10^3/\text{мкл}$, ожирение ($\text{ИМТ} \geq 35 \text{ кг/кв.метр}$), повышение концентрации D-димера и лихорадка [6].

К сожалению, несмотря на обширные знания и доступность эффективных профилактических методов и концептуальных рекомендаций, тромбоэмболические осложнения остаются одной из самых острых проблем современной хирургии. Одна из причин — в опасении клиницистов шире использовать антикоагулянты из-за опасности развития гипокоагуляционного кровотечения, даже когда риск тромбообразования чрезвычайно высок (табл. 2) [7].

Венозные тромбоэмболические осложнения — одно из самых опасных осложнений

у больных хирургического профиля. Частота тромбоэмболии легочных артерий (ТЭЛА), источником которой более чем в 90% случаев является тромбоз в системе нижней полой вены, в среднем составляет 1 на 1000. Часто массивная ТЭЛА, приводящая к летальности в 0,1–5% наблюдений, является первым проявлением бессимптомно протекающего острого флеботромбоза. Подобное течение тромбоза, согласно Т. Нуерс, в послеоперационном периоде отмечается у 80% больных [8]. По данным патолого-анатомического отделения ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова, массивная ТЭЛА после урологических, хирургических, гинекологических вмешательств выявляется в 7,1, 8,3 и 11,2% случаев соответственно [9]. Кроме того, примерно половина больных с тромбозом подколенного или бедренно-подвздошного сегмента переносят бессимптомную легочную эмболию. Не верифицированные тромбоэмболические осложнения угрожают возникновением в отдаленном периоде тяжелых форм хронической венозной недостаточности нижних конечностей и постэмболической легочной гипертензии, что негативно отражается на качестве жизни и требует существенных финансовых затрат на

Таблица 1

Факторы риска развития тромбоэмболических осложнений (по Martinelli I et al, 2010) [3]

Клинические факторы риска	Тромбоэмболические нарушения в анамнезе Злокачественное новообразование Возраст старше 40 лет Ожирение Варикозное расширение вен нижних конечностей Длительная иммобилизация Дегидратация Сердечная недостаточность Нефротический синдром Инсульт Миелопролиферативный синдром Болезнь Бехчета Беременность, послеродовой период
Лекарства	Оральные контрацептивы Заместительная гормональная терапия
Наследственные тромбофилии	Резистентность активированного протеина С Мутация гена протромбина G20210A Дефицит антитромбина Дефицит протеина С Дефицит протеина S Гипергомоцистеинемия
Приобретенные тромбофилии	Антифосфолипидный синдром Высокий уровень фактора VIII в крови

их лечение. В связи с этим вопросы профилактики тромбоэмболических осложнений у хирургических больных по-прежнему актуальны [10].

Поскольку опасность фатального исхода при ТЭЛА очень велика, необходимо предупредить развитие венозного тромбоза и тем самым обезопасить пациента. Согласно триаде Вирхова, активация процесса свертывания крови происходит в результате изменения ее свойств (гиперкоагуляции), повреждения сосудистой стенки, замедления тока крови (стаза). Основой профилактики служат методы, направленные на коррекцию этих нарушений и предотвращающие развитие острого венозного тромбоза. Их подразделяют на медикаментозные (фармакологические) и физические (механические).

К физическим методам профилактики относятся эластическая компрессия нижних конечностей и перемежающаяся пневмокомпрессия, благодаря чему удается увеличить пропульсивную способность мышечно-венозной помпы, улучшить скоростные характеристики крови и снизить ее вязкость. Эти методы особенно актуальны при невозможности фармакологической профилактики из-за риска развития геморрагических осложнений. Немаловажную роль играет и уровень компрессии, особенно у пациентов высокой степени риска. По данным А. Howard et al. (2004 г.), компрессия всей конечности снижает частоту развития тромбоза в 2,5 раза. Не следует забывать, что одной из составляющих немедикаментозной профилактики тромбоэмболических осложнений служит максимальная и возможно более ранняя активи-

зация больных, перенесших хирургические вмешательства (табл. 3) [11–12].

Основной метод профилактики флеботромбоза и связанной с ним легочной эмболии у пациентов умеренного и высокого риска — фармакологическая профилактика антикоагулянтами прямого и непрямого действия. Кратковременная профилактика традиционно осуществляется гепаринами различной молекулярной массы. В клинической практике предпочтение сегодня отдано низкомолекулярным гепаринам (НМГ), которые считаются золотым стандартом в профилактике тромбоэмболических осложнений.

Низкомолекулярные гепарины отличаются от обычного, нефракционированного гепарина своим химическим строением. Молекула гепарина представляет собой цепочки полимеров гликозамоногликанов, включающих остатки D-гликозамина и уроновой (гликуроновой или идуроновой) кислоты. Нефракционированные гепарины представлены смесью полисахаридных цепей с молекулярной массой от 3 до 30 тысяч дальтон со средней массой молекулы 15 тысяч дальтон. Низкомолекулярные гепарины получают в результате расщепления крупных молекул, в результате чего получают цепочки со средним весом 5 тысяч дальтон. Относительно небольшая молекулярная масса НМГ определяет их фармакокинетические характеристики. Отличие обычного и низкомолекулярного гепарина состоит в их способности по-разному блокировать II фактор свертывания (тромбин) и Ха-фактор свертывания крови. Нефракционированный гепарин инактивирует

Таблица 2

Степень риска развития тромбоэмболических осложнений (по Samama C.M. et al, 2002) [6]

Низкая степень риска	<ul style="list-style-type: none"> • Неосложнённая малая хирургия у больных моложе 40 лет без наличия факторов риска • Большие операции у пациентов младше 40 лет без факторов риска
Умеренная	<ul style="list-style-type: none"> • Операции у пациентов 40–60 лет без факторов риска • Большие гинекологические операции у пациенток моложе 40 лет на фоне терапии эстрогенами • Малые операции у пациентов старше 60 лет • Малые операции (не на органах грудной и брюшной полости) у пациентов старше 40 лет плюс тромбоз в анамнезе, терапия эстрогенами
Высокий риск	<ul style="list-style-type: none"> • Большие операции у пациентов старше 60 лет
Очень высокий риск	<ul style="list-style-type: none"> • Большие операции у пациентов 40–60 лет + ВТЭО в анамнезе, рак, тромбофилии и т.п. • Эндопротезирование крупных суставов, операции при переломах бедра • Тяжелая травма, повреждения спинного мозга

их обоих, в то время как низкомолекулярный гепарин преимущественно подавляет активность Ха-фактора свертывания, повышая антитромботический эффект лечения, не увеличивая при этом возможность развития кровотечения.

Благодаря своему химическому строению НМГ в меньшей степени, чем гепарин, связывается с белками плазмы, что обеспечивает лучшую биодоступность его небольших доз и быструю всасываемость из подкожных депо. Не связывается с макрофагами, из организма выводится в основном почками, и это может привести к увеличению его концентрации в крови у больных с хронической почечной недостаточностью. Также имеет меньшую тропность к фактору Виллебранта и в меньшей степени, чем нефракционированный гепарин, влияет на тромбоциты, отсюда развитие гепарининдуцированных тромбоцитопений наблюдается значительно реже. Кроме того, благодаря своему размеру низкомолекулярные гепарины имеют клиренс, не зависящий от введенной дозы, и не требуют постоянного мониторинга показателей коагулограммы. Предсказуемый антикоагулянтный эффект позволяет назначать низкомолекулярные гепарины в стандартных дозировках один-два раза в день [13].

Давно показано, что применение НМГ снижает частоту развития флеботромбозов. Так, в плацебо-контролируемом исследовании Bergqvist D. et al продемонстрировали, что применение НМГ в ургентной хирургии снижает частоту возникновения флеботромбоза с 22 до 7,7% [14]. В 2002 году Cyrkowicz A. показал, что при использовании НМГ после различных гинекологических вмешательствах частота развития тромбозов глубоких вен нижних конечностей уменьшается с 3,01 до 1,12%. В онкохирургии

при использовании НМГ по сравнению с нефракционированным гепарином частота возникновения тромбозов снижается с 17,6 до 14,4% [15].

Существует несколько режимов тромбопрофилактики. В Европе больным с высоким риском развития тромбозов НМГ традиционно назначается за 12 часов до оперативного вмешательства, в то время как в Северной Америке НМГ вводят через 12–48 часов после оперативного вмешательства. Третий вариант предусматривает начало терапии более чем за 12 часов до оперативного вмешательства и спустя 12 часов после его окончания. К сожалению, до сих пор не существует оптимального режима, поскольку не доказано преимущество того или иного варианта. Опубликованный в 2003 году анализ нескольких исследований, оценивавших различные варианты предоперационной тромбопрофилактики, не выявил достоверных преимуществ того или иного вида терапии. В любом случае начинать использовать НМГ или НФГ после операции можно не ранее, чем будет обеспечен стабильный гемостаз [16].

Решение о необходимости предоперационной профилактики с использованием антикоагулянтов необходимо принимать индивидуально в зависимости от локализации опухолевого процесса и характера предстоящего вмешательства, учитывая возможный объем кровопотери и продолжительность иммобилизации больного. Несмотря на высокий риск развития тромбозов, от введения антикоагулянтов перед операцией стоит воздержаться, если существует угроза кровотечения из опухоли или прогнозируется большая интраоперационная кровопотеря. В этом случае медикаментозную профилактику необходимо начать в раннем послеоперационном периоде [17].

Таблица 3

Эффективность пневмокомпрессии в профилактике тромбозоболоческих осложнений (Рекомендации АССР, VI редакция, 2000) [11]

Оперативные вмешательства в:	Без профилактики	С эластической компрессией	Снижение риска
общей хирургии	25%	14%	44%
ортопедии (тазобедренный / коленный сустав)	54,2% / 64,3%	41,7% / 60,7%	23% / 6%
гинекологии	16%	12%	31,3%
нейрохирургии	22%	9%	60%

Медикаментозная профилактика тромбоэмболических осложнений при умеренном риске должна продолжаться не менее 7–10 суток после операции. При высоком риске развития тромбозов показано продление медикаментозной профилактики до 28–35 суток вне зависимости от сроков выписки из стационара, если нет противопоказаний. Несколько исследований продемонстрировали целесообразность продления профилактики вплоть до 28 суток после крупных операций по поводу злокачественного новообразования в брюшной полости или в полости малого таза у больных с сохраняющимися факторами риска возникновения тромбоэмболических осложнений (не полностью удаленное новообразование, ожирение, тромбозы в анамнезе). Для длительной профилактики следует использовать препараты НМГ. При этом достоверно уменьшается число венозных тромбозов, а количество незначимых кровотечений не увеличивается [18].

Несмотря на большой выбор низкомолекулярных гепаринов, отличающихся своими фармакологическими свойствами, достоверных преимуществ при использовании того или иного препарата не выявлено [19]. С этой точки зрения интерес представляет относительно новая группа НМГ, так называемые низкомолекулярные гепарины второго поколения или ультранизкомолекулярные гепарины (УНМГ). К ним относятся бемипарин и семулопарин. Оба препарата (бемипарин около 3600 кДа, семулопарин около 3000 кДа) имеют существенно сниженную молекулярную массу в сравнении с наименьшим из применяемых НМГ — эноксапарином (4600 кДа). Это различие предполагает еще большую активность в подавлении Ха фактора свертывания по сравнению с тромбином (8:1, 10:1), что уменьшает риск развития кровотечения, сокращает время взаимодействия с молекулами на поверхности клеток эндотелия, увеличивает период выведения [20].

В 2010 году были опубликованы результаты мультицентрового рандомизированного исследования CANBESURE (Cancer, Bemiparin and Surgery Evaluation), в которое были включены 626 пациентов, перенесших оперативное вмешательство по поводу опухоли брюшной полости

или малого таза и получавших бемипарин в послеоперационном периоде. Больные были разделены на две группы. Часть из них получала бемипарин в течение восьми дней, а другие — в течение 28 дней. При анализе результатов было обнаружено, что больные, получавшие бемипарин в течение четырех недель, имели меньше тромбоэмболических осложнений по сравнению с группой, получавшей бемипарин в течение восьми дней, при этом число значимых кровотечений в обеих группах достоверно не различалось [21].

Эффективность и безопасность бемипарина были оценены в рандомизированном проспективном плацебо-контролируемом исследовании, в которое были включены 298 пациентов, перенесших тотальное протезирование тазобедренного сустава. Больные были разделены на две группы: одна группа получала бемипарин 3500 МЕ/сутки плюс одна инъекция плацебо, вторая — нефракционированный гепарин 5000 МЕ два раза в сутки. Введение препаратов начинали через два часа после операции. Наличие послеоперационных тромбозов устанавливали на основании билатеральной флебографии и вентиляционно-перфузионного сканирования легких, выполняемых на 12 ± 4 -й день послеоперационного периода или при появлении симптомов тромбоза. Они были зафиксированы у 34 пациентов: 9 (7,2%) — в группе бемипарина и 25 (18,7%) — в группе НФГ ($p=0,01$). Достоверных различий в частоте развития кровотечений или образования гематом в области операционной раны выявлено не было. Ни у одного из 72 пациентов, оперированных под эпидуральной или спинальной анестезией, не было неврологического дефицита. При этом более высокая антиХа-активность была у пациентов, получавших бемипарин [22].

Высокую безопасность и эффективность бемипарина демонстрирует небольшое пилотное исследование, в которое были включены 65 пациентов, перенесших тотальное протезирование тазобедренного сустава. Бемипарин в дозе 3500 МЕ им начинали водить через шесть часов после операции. Из 65 пациентов 57 была выполнена билатеральная флебография, которая выявила тромбоз глубоких вен (ТГВ) у четверых (7,0%).

Эти данные были аналогичны результатам, полученным V. Kakkar et al при назначении бемипарина до хирургического вмешательства [22–23].

В другом мультицентровом рандомизированном двойном слепом исследовании сравнивалась эффективность и безопасность бемипарина 3500 МЕ, вводимого через шесть часов после тотального протезирования коленного сустава, и эноксапарина 4000 МЕ, вводимого за 12 ч до хирургического вмешательства. В исследовании включили 333 человека. Частота возникновения тромбозов оказалась схожей в группах бемипарина (32,1%) и эноксапарина (36,9%). Частота проксимального тромбоза глубоких вен составила 1,8 и 4,2% в группах бемипарина и эноксапарина соответственно. Эпизодов ТЭЛА у больных, получавших бемипарин, отмечено не было, в отличие от группы сравнения (1,2%), однако малое количество наблюдений не позволяет сделать статистически достоверных выводов. Кроме того, во время наблюдения были отмечены массивные кровотечения у шести больных, по три случая в каждой группе [24].

Рассматривая ортопедическую хирургию как некую модель хирургии, сопряженной с высоким риском развития тромбоэмболических осложнений, можно говорить о безопасности и эффективности бемипарина в профилактике тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде.

Интересная работа было опубликована в 2006 г. Авторы оценивали возможность применения бемипарина в качестве вторичной профилактики в амбулаторной практике у больных с острым тромбозом. В исследование было включено 583 пациента с этим заболеванием. Часть больных получала бемипарин, часть — бемипарин в сочетании с антагонистом витамина К. Авторы отметили, что в группе бемипарина качество жизни было лучше. При этом количество значимых кровотечений в группе бемипарина было равно 0,4%, а в группе смешанной терапии — 1,7%. Число небольших кровотечений в группе бемипарина составило 1,8%, во второй группе — 6%, а количество тромбоцитопений при назначении гепарина составило 0,4%, в то время как во второй группе — 2,6%. При этом стоимость лечения (посещение врача, диагнос-

тические процедуры, лабораторное обследование, лекарства, лечение осложнений) оказалась выше в группе смешанной терапии [25].

Контроль терапевтического эффекта НМГ определяется активностью Ха-фактора свертывания, который рутинно определяется редко. Ориентирами эффективности служит динамика концентрации D-димера, фибриногена, протромбина и тромбиновое время, но основными показателями, доступными и эффективными, являются АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время) и МНО (международное нормализованное отношение). При передозировке НМГ эти показатели значительно повышены (МНО более чем в три раза), и стоит подумать о коррекции проводимой антикоагулянтной терапии.

Таким образом, говоря о профилактике тромбоэмболических осложнений в хирургической онкогинекологии, следует помнить, что критериями исключения для фармакологической профилактики любыми антикоагулянтами являются активное кровотечение, гиперчувствительность к гепарину, коагулопатия, тромбоцитопения (менее $50 \times 10^3/\text{мкл}$), а также гепарин-индуцированная тромбоцитопения в анамнезе. В этом случае необходимо проводить механическую профилактику тромбозов, а именно использовать эластичные бинты или чулки, или применять интермиттирующую пневматическую компрессию. Механические методы профилактики можно и нужно сочетать с фармакологическими (если есть такая возможность).

Если больной получал непрямые антикоагулянты, то за 5–7 дней до предполагаемого оперативного вмешательства их заменяют на НМГ в адекватных дозах, ориентируясь на показатели коагулограммы. Предоперационная профилактика тромбоэмболических осложнений требует индивидуального подхода, но в стандартных ситуациях НМГ назначаются не позже чем за 12 часов до начала оперативного вмешательства. В послеоперационном периоде при состоятельном гемостазе НМГ назначают через 6–12 часов после интраоперационной остановки кровотечения. В дальнейшем терапия НМГ продолжается в течение как минимум 7–10 дней, с продолжением лечения в амбулаторных условиях в течение четырех недель.

При хронической или острой почечной недостаточности, а также при угрозе развития кровотечения НМГ назначается с учетом риска и пользы от предполагаемой антикоагулянтной терапии [26–27].

Профилактика тромбоэмболических осложнений актуальна не только в хирургическом стационаре, это проблема общая, требует внимания ко всем категориям больных, в том числе терапевтическим, и не только в стационаре,

но и в амбулаторных условиях. Рациональная профилактика тромбоэмболических осложнений низкомолекулярными гепаринами призвана улучшить прогноз болезни, они удобны в применении и не требуют тщательного лабораторного контроля, что позволяет использовать их достаточно широко, добиваясь поставленной цели — увеличения выживаемости и повышения качества жизни онкологических больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З.С. Узловые вопросы комплексной терапии острого и подострого ДВС-синдрома // Вестник интенсивной терапии. 1992; 1: 11–6.
2. Золотокрылина Е.С. Вопросы патогенеза и лечения полиорганной недостаточности у больных с тяжелой сочетанной травмой, массивной кровопотерей в раннем постреанимационном периоде // Анестезия и реанимация. 1996; 1: 9–13.
3. Arcelus J.I., Caprini J.A., Motykie G.D., et al. Matching risk with treatment strategies in deep vein thrombosis. *Blood Coagulation Fibrinolysis* 1999; 10 (Suppl): S. 37–43.
4. Martinelli I., Bucciarelli P., Mannucci P.M. (2010). «Thrombotic risk factors: basic pathophysiology». *Crit Care Med* 38 (suppl 2): S. 3–9.
5. Geerts W.H., Heit J.A., Clagett G.P. et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001; 119 (suppl. 1): 132–75.
6. Khorana A.A., Kuderer N.M., Culakova E., et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008(15); 111(10):4902-7. doi: 10.1182/blood-2007-10-116327. Epub 2008 Jan 23.
7. Samama C.M., Bastien O., Forestier F., et al. Antiplatelet agents in the perioperative period: expert recommendations of the French Society of Anesthesiology and Intensive Care (SFAR) 2001 — summary statement. *Can J Anaesth* 2002; 49: S. 26–35.
8. Hyers T.M., Hull R.D., Weis J.G. Antitrombotic therapy venous thromboembolic disease. *Chest* 1995; october 8:335–51.
9. Кириенко А.И., Леонтьев С.Г., Лебедев И.С., Селиверстов Е.И. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в хирургической практике. *Cons Med* 2006; 08(7); S. 36–45.
10. Partch H., Kechavarz B., Mostbeck A. et al. Frequency of pulmonary embolism in patients who have iliofemoral deep vein thrombosis and are treated with once- or twice-daily low-molecular-weight-heparin. *J Vasc Surg* 1996; 24: 774–82.
11. Howard A., Zaccagnini D., Ellis M., Williams A., Davies A.H., Greenhalgh R.M. Randomized clinical trial of low molecular weight heparin with thigh-length or knee-length antiembolism stockings for patients undergoing surgery. *Br J Surg*. 2004 Jul; 91(7): 842–7.
12. Hirsh J., Dalen J., Guyatt G. American College of Chest Physicians. The sixth (2000) ACCP guidelines for antithrombotic therapy for prevention and treatment of thrombosis. American College of Chest Physicians. *Chest*. 2001 Jan; 119 (1 Suppl): 1S–2S.
13. Шулуток Е.М. Бемипарин — низкомолекулярный гепарин второго поколения в лечении и профилактике венозных тромбоэмболий // Трудный пациент. 2007. № 15–16. С. 5–10.
14. Bergqvist D., Flordal P.A., Friberg B. et al. Thrombo-prophylaxy with a low molecular weight heparin (tinzaparin) in emergency abdominal surgery. A double-blind multicenter trial *Vasa* 1996; 25: 156–60.
15. Cyrkowicz A. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of low molecular weight heparin. Gynecological ward retrospective analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002 Jan 10; 100(2): 223–6.
16. Strebel N., Prins M., Agnelli G., et al. Preoperative or postoperative start of prophylaxis for venous thromboembolism with lowmolecular-weight heparin in elective hip surgery? *Arch Intern Med* 2003; 163: 1451–6.

17. *Bombeli T., Spahn D.R.* Updates in perioperative coagulation: physiology and management of thromboembolism and haemorrhage. *British Journal of Anaesthesia* 2004; 93(2): 275–87.
18. *Птушкин В.В.* Профилактика тромботических осложнений в онкологии // Тромбоз, гемостаз и реология. 2013; № 1(53); 29–37.
19. *Bombeli T., Spahn D.R.* Updates in perioperative coagulation: physiology and management of thromboembolism and haemorrhage. *Br J Anaesth* 2004; 93: 275–87.
20. *Богачев В.Ю.* Новое поколение низкомолекулярных гепаринов. Фокус на бемипарин // Флебология. 2011; 2: 64–69.
21. *Kakkar V.V., Balibrea J.L., Martı́nez-Gonzar Iez J., et al.* Extended prophylaxis with bemiparin for the prevention of venous thromboembolism after abdominal or pelvic surgery for cancer: The CANBESURE randomized study. *J Thromb Haemost* 8: 1223–1229, 2010.
22. *Kakkar V.V. et al.* A comparative, double-blind randomized trial of a new second generation LMWH (bemiparin) and UFH in the prevention of post-operative venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 200; 83: 523–9.
23. *Planes A., Vochelle M., Fagola M., Bellaud M.* Comparison of two low molecular weight heparins for the prevention of postoperative venous thromboembolism after elective hip surgery. *Reviparin Study Group. Blood Coagul Fibrinol* 1998; 9: 499–505.
24. *Navarro-Quilis A., Castellet E., Rocha E., et al.* Efficacy and safety of bemiparin compared with Enoxaparin in the prevention of thromboembolism after total knee arthroplasty/ A randomized double-blind clinical trial. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 425–32.
25. *Santamarı́a A., Jubrez S., Reche A., et al.* Low-molecular-weight heparin, bemiparin, in the outpatient treatment and secondary prophylaxis of venous thromboembolism in standard clinical practice: the ESFERA Study. *Int J Clin Pract.* 2006 May; 60(5): 518–25.
26. *Lyman G.H., Khorana A.A., Falanga A., et al.* American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5490–505.
27. The Seventh ACCP conf. on antithr. / thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126 (3 Suppl.): 179S–187S.