

УДК: 615.036.8

DOI: 10.55359/2782-3296.2026.24.18.006

**КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ
НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫМ ГЕПАРИНОМ
В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У ПАЦИЕНТОВ
С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА**

Бударова К. В.^{1,2}, Кохно В. Н.¹, Гончаревич А. А.¹, Градина Д. А.¹

¹ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Россия

² ЧУЗ КБ «РЖД-Медицина» г. Новосибирск», Россия

РЕЗЮМЕ. Антикоагулянтная терапия низкомолекулярными гепаринами (НГМ) в послеоперационном периоде у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с множественными осложнениями, предусмотренная клиническими рекомендациями, является эффективной в первые сутки послеоперационного периода. Исследование направлено на поиск чувствительных критериев, позволяющих отслеживать эффективность терапии низкомолекулярными гепаринами у лиц, имеющих разную степень риска вторичного тромбоза на фоне гиперкоагулянтного статуса. **Материал и методы.** По назначению в терапии далтепарина натрия в дозе 5000 Ед, подкожно, были сформированы две группы: в 1 группу вошли 19 пациентов, во 2 группу – 22 с сахарным диабетом 2-го типа, оперированных по поводу артериального тромбоза нижних конечностей. Проанализированы показатели клинические и гемостазиограммы: активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), международное нормализованное отношение и абсолютное число тромбоцитов - на двух этапах: через 1-2 часа, через 24 часа после операции. **Результаты.** Значимость влияния АКТ на АПТВ подтверждена ANOVA ($p = 0,033$), представлена значением показателя 30 сек (Se 64%; Sp 89%) и выше, AUC = 0,750; 95% CI 0,590 - 0,960. Пациенты с пациентам с ИМТ > 25 (ИМТ = 25,8 (Se 90%; Sp 88%)) в 1,8 раз чаще получали НГМ, чем при нормальном ИМТ (95% ДИ 1,3 - 3,1; $\chi^2 = 5,5$, $p = 0,042$). **Заключение.** Доказана эффективность АПТВ при назначении НГМ у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, оперированных по поводу артериального тромбоза нижних конечностей, при невозможности определения анти-Ха-активности.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, низкомолекулярный гепарин, тромбоз артерии, активированное парциальное тромбопластиновое время

CRITERIA FOR THE EFFECTIVENESS OF LOW-MOLECULAR-WEIGHT HEPARIN THERAPY IN POSTOPERATIVE PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Budarova K.V.^{1,2}, Kokhno V.N.¹, Goncharevich A.A.¹, Gradina D.A.¹

¹Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russia

²«RZD-Medicine» Novosibirsk», Russia

RESUME. Anticoagulant therapy with low-molecular-weight heparins (LMWH) in the postoperative period in patients with type 2 diabetes mellitus with multiple complications, as recommended by clinical guidelines, is effective during the first postoperative day. The

study aimed to identify sensitive criteria for monitoring the effectiveness of low-molecular-weight heparin therapy in individuals with varying degrees of risk of secondary thrombosis due to hypercoagulability. **Material and methods.** Two groups were formed based on the prescribed therapy with dalteparin sodium at a dose of 5000 U subcutaneously: Group 1 included 19 patients, and Group 2 included 22 patients with type 2 diabetes mellitus, who underwent surgery for arterial thrombosis of the lower extremities. The following clinical and hemostasiogram parameters were analyzed: activated partial thromboplastin time (APTT), international normalized ratio and absolute platelet count - at two stages: 1-2 hours and 24 hours after surgery. **Results.** The significance of the effect of ACT on APTT was confirmed by ANOVA ($p = 0,033$) and was represented by the value of the indicator at 30 sec (Se 64%; Sp 89%) and above, AUC = 0,750; 95% CI 0,590 – 0,960. Patients with BMI > 25 (BMI = 25.8 (Se 90%; Sp 88%)) were 1.8 times more likely to receive LMWH than those with normal BMI (95% CI 1,3 – 3,1; $\chi^2 = 5,5$, $p = 0,042$). **Conclusion.** The effectiveness of APTT has been proven when prescribing NGM to patients with type 2 diabetes mellitus who have undergone surgery for arterial thrombosis of the lower extremities, when it is impossible to determine anti-Xa activity.

Key words: *diabetes mellitus, low molecular weight heparins, postoperative period, dalteparin, activated partial thromboplastin time*

ВСТУПЛЕНИЕ

Широкая распространенность сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа) и сосудистых осложнений является серьезной проблемой для здравоохранения [1, 2]. Высокий риск инвалидизации и летальности, ассоциированный с заболеванием, определяет актуальность дальнейших исследований, направленных на снижение осложнений. Пациенты вследствие иммобилизации в течении периоперационного периода и наличия коморбидной патологии подвержены развитию осложнений, прежде всего - тромботического характера [3, 4]. Одним из главных компонентов интенсивной терапии послеоперационного периода больных с сахарным диабетом, оперированных по поводу артериального тромбоза, является профилактика ретромбообразования в виде антиагрегантной (ААТ) и антикоагулянтной терапии (АКТ). К факторам риска тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде относятся: возраст старше 60 лет, ожирение, тяжелая инфекция, гиподинамия 3 суток и более, синдром диабетической стопы [1, 3, 5]. Учитывая рост числа хирургических вмешательств

у пациентов с диабетической микро- и макроангиопатией, оптимизация подходов к послеоперационной антикоагулянтной защите приобретает не только клиническое, но и важное социально-экономическое значение, влияя на сроки госпитализации, частоту повторных операций и качество жизни пациентов в отдаленном периоде [6, 7].

Исходная коагулопатия в виде гиперкоагуляции на фоне хронического воспаления и дисфункции эндотелия в сочетании с хирургическим стрессом значительно повышает вероятность тромботических событий [3, 4]. Нарушение выделительной функции почек на фоне диабетической нефропатии оказывает влияние на фармакинетику низкомолекулярных гепаринов (НМГ) и требует повышенной осторожности в отношении как тромботических, так и геморрагических рисков. Антикоагулянтная терапия у пациентов с осложненным течением сахарного диабета представлена НМГ [4, 6]. “Золотым стандартом” оценки эффективности АКТ является определение анти-Xa-активности [1, 4]. В силу труднодоступности и высокой стоимости метод не нашел широкого применения в клинической практике.

Несмотря на отсутствие прямых показаний к контролю терапии НМГ с помощью активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ) интерес к данному показателю обусловлен его интегральной способностью отражать состояние внутреннего и общего пути свертывания. При наличии коморбидной патологии определение АПТВ имеет прогностическое значение в отношении риска ретромбоза или кровотечения, корреляция АПТВ с анти-Ха-активностью и клиническими исходами не изучена, консенсус по данному вопросу не достигнут.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение эффективности антикоагулянтной терапии у пациентов с сахарным диабетом II типа в раннем послеоперационном периоде.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

После применения критериев включения: (СД 2-го типа, сосудистое осложнение (тромбоз артерии нижней конечности), получение двойной антиагрегантной терапии (ДАТ), перевод в ОРИТ после плановой баллонной ангиопластики нижней конечности) в исследование были включены 52 пациента. После применения критериев невключения: потребность в респираторной и вазопрессорной поддержке, инфекционные осложнения, хроническая болезнь почек V степени – исследовательская выборка включила 41 пациента. Ретроспективное когортное исследование проведено на базе ГБУЗ НСО Государственной Новосибирской областной клинической больницы (ГНОКБ). Критерием формирования двух групп исследования было назначение в терапии с первых суток в послеоперационном периоде антикоагулянта (далтепарин натрия 5000 МЕ в сутки, подкожно): 1 группа (n = 19) без АКТ, 2 группа (n = 22) с АКТ.

На двух этапах: через 1-2 часа после хирургического вмешательства; через 24 часа после хирургического

вмешательства проанализированы анамнестические, антропометрические данные, гематологические показатели: количество тромбоцитов (анализатор гематологический «Mindray BC-5300», Китай); гемостатические: активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), **международное нормализованное отношение** (МНО) (автоматический коагулометр «КoaТест-4»), рассчитана межэтапная разница по АПТВ, тромбоцитам. Для объективизации групп по наличию сопутствующей патологии использован модифицированный индекс Charlson (CCI, 1987, в изменении R.A. Deyo, 1992); для соотношения роста и массы тела – индекс массы тела (ИМТ). Все пациенты получали ДАТ: ацетилсалициловая кислота 75 мг в сутки; клопидогрел 75 мг в сутки внутрь. Метод анестезии – тотальная внутривенная анестезия. Статистическая обработка материала проведена методами непараметрической статистики с использованием программ (SPSS Statistics 23, Microsoft Office Excel 2010, (США)).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Группы сопоставимы по возрасту: в группе 1 медиана (Me) составила 70 лет (50; 72), в группе 2 – 72 года (67; 74), p = 0,423. Индексы коморбидности сопоставимы в группах: 3 (3; 5) и 4 (3; 7), p = 0,206. Значимая разница определена по индексу массы тела: в группе 1 показатель соответствовал нормальной массе тела 22,3 кг/м² (21,1; 27,5), в группе 2 - избыточной массе тела 29,4 кг/м² (26,6; 32,3), p = 0,003.

Значимое увеличение показателя АПТВ через 24 часа выявлено у пациентов, получавших далтепарин натрия в дозе 5000 МЕ, без значимого изменения уровня тромбоцитов (см. Таблицу). Нормальные значения МНО определены в двух группах, без динамики на этапах.

Таблица

Значение и динамика показателей в группах

Показатель	Этап	1 группа	2 группа	p (U-критерий)
АПТВ (сек)	1	23,3 (23; 26,1)	23,5 (21,9; 30,1)	0,850
	2	25,1 (23,6; 28,6)	31,2 (26,2; 38,6) *	0,043
МНО (усл.ед.)	1	0,97 (0,89; 1,2)	1,0 (0,9; 1,2)	0,512
	2	1,0 (1,0; 1,2)	1,1(1,0; 1,2)	0,864
Абсолютное число тромбоцитов (*10 ⁹ /л)	1	276 (255; 472)	292 (238; 438)	0,810
	2	255 (243; 360)	358 (279; 380)	0,230

Примечание: * - уровень значимости критерия Уилкоксона $p = 0,041$

Корреляционный анализ показал значимую положительную связь между разницей показателей АПТВ на 1 и 2 этапах и ИМТ ($\rho = 0,571$; $p = 0,045$) и отрицательную - между межэтапной разницей тромбоцитов и ИМТ ($\rho = -0,685$; $p = 0,022$) во 2 группе. Далтепарин натрия был назначен пациентам с ИМТ > 25 (ИМТ = 25,8 (Se 90%; Sp 88 %)) в 1,8 раз чаще, чем при нормальном ИМТ (95 % ДИ 1,3 - 3,1; $\chi^2 = 5,5$, $p = 0,042$). Значимость влияния АКТ на АЧТВ

подтверждена многофакторным дисперсионным анализом (ANOVA) ($p=0,033$), представлена значением показателя 30 сек (Se 64 %; Sp 89 %) и выше, AUC = 0,750; 95 % CI 0,590 - 0,960 (см. Рисунок). За время исследования случаев ретромбоза не выявлено. В отдаленных результатах терапии: 28-суточной летальности не было, ретромбоз отмечен у двух пациентов в группе 1 ($\chi^2 = 2,4$, $p = 0,119$).

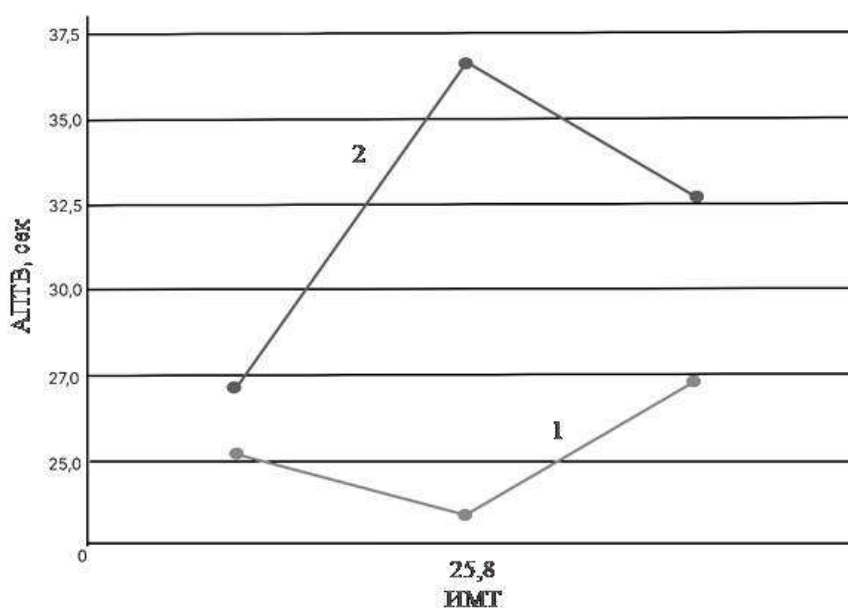


Рисунок – Влияние терапии делтапарином натрия и индекса массы тела на АПТВ (1 – группа 1; 2 – группа 2)

Проведенное исследование, направленное на изучение эффективности показателей АКТ НМГ у больных с СД 2-го типа с сосудистыми осложнениями, корректируемые эндоваскулярными методами, доказало целесообразность мониторинга АПТВ в первые сутки послеоперационного периода. Достижение АПТВ более 30 сек на фоне НМГ расценено, как клинически значимый результат, направленный на формализацию подхода к стратификации риска развития гиперагрегантного состояния. Известно, что ожирение сопровождается повышением уровня фактора Виллебранда и фибриногена, что создает прокоагулянтный фон [5]. Положительная корреляция между ИМТ и достигнутой расчетной разницей АПТВ интерпретирована как результат дозозависимого эффекта: чем выше масса тела, тем более выражен ответ на введение далтепарина натрия. У пациентов с повышенным ИМТ количество тромбоцитов к концу первых суток имело тенденцию к увеличению по сравнению с пациентами с нормальной массой тела. Это может отражать сохраняющуюся активацию тромбоцитарного звена у лиц с избыточной массой тела / ожирением несмотря на проводимую антикоагулянтную и двойную дезагрегантную терапию [1, 4]. Полученные нами данные не противоречат современным клиническим рекомендациям, согласно которым «золотым стандартом» мониторинга НМГ является определение анти-Ха-активности [1, 3]. Однако в условиях реальной клинической практики, особенно в региональных стационарах, выполнение данного теста часто затруднено из-за высокой стоимости и отсутствия оборудования. В этой связи использование АПТВ в качестве суррогатного маркера может быть временной, но практически

оправданной мерой, позволяющей косвенно оценивать эффект терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и избыточной массой тела (или ожирением), оперированных по поводу артериального тромбоза нижних конечностей, применение далтепарина натрия в дозе 5000 МЕ в первые сутки послеоперационного периода значительно влияет на показатель АПТВ. Достижение АПТВ более 30 сек может рассматриваться как ориентир эффективности проведенной терапии при невозможности определения анти-Ха-активности. Однако данное положение требует подтверждения в более масштабных исследованиях с включением оценки клинических исходов и прямого сравнения с определением анти-Ха-активности.

Список литературы доступен по QR-коду:



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Бударова Кристина Владимировна

- д. мед. н., профессор кафедры
анестезиологии и реаниматологии
лечебного факультета ФГБОУ ВО
«Новосибирский государственный
медицинский университет» Минздрава
России. (г. Новосибирск), врач
анестезиолог-реаниматолог центра
анестезиологии и реаниматологии ЧУЗ
КБ «РЖД-Медицина» г. Новосибирск»
- E-mail: bcv@yandex.ru
- Телефон: +7 (905) 937-47-47

Кохно Владимир Николаевич

- д. мед. н., профессор, заведующий
кафедрой анестезиологии и
реаниматологии лечебного факультета
ФГБОУ ВО «Новосибирский
государственный медицинский
университет» Минздрава России
- E-mail: kair2007@mail.ru

Гончаревич Александр Андреевич

- студент 6 курса лечебного факультета
ФГБОУ ВО «Новосибирский
государственный медицинский
университет» Минздрава России
- E-mail: sashagoncharevich@gmail.com

Градина Дарья Александровна

- студентка 6 курса лечебного
факультета ФГБОУ ВО «Новосибирский
государственный медицинский
университет» Минздрава России
- E-mail: gradina.01@mail.ru

Переписка с Бударовой Кристиной
Владимировной: bcv@yandex.ru

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов И. И., Шестакова М. В., Сухарева О. Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. М.; 2025. 246. ISBN 978-5-6050065-8-9.
2. American Diabetes Association Professional Practice Committee 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care.* 2022; *Diabetes Care.* 2022; 45 (Suppl 1) : S17-S38. doi: 10.2337/dc22-S002
3. Cosentino F., Grant P. J., Aboyans V., et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020; 41 (2) : 255-323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486.
4. Thomas O., Lybeck E., Strandberg K., Tynngård N., Schött U. Monitoring Low Molecular Weight Heparins at Therapeutic Levels: Dose-Responses of, and Correlations and Differences between aPTT, Anti-Factor Xa and Thrombin Generation Assays. *PLoS One.* 2015; 10 (1) : e0116835. doi: 10.1371/journal.pone.0116835. eCollection 2015.
5. Дедов И. И., Мокрышева Н. Г., Мельниченко Г. А., и др. Клинические рекомендации «Ожирение» Минздрава России. Версия 2024 года. *Вестник репродуктивного здоровья.* 2025 ; 4 (2) : 14-30. doi: 10.14341/brh12763
6. Полянцев А. А., Фролова Д. В., Линченко Д. В., Скобелдиной Т. А., Иваненко В. С. Нарушения гемостаза у больных сахарным диабетом. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.* 2017; 3 (63) : 16-22. doi: 10.19163/1994-9480-2017-3(63)-16-22
7. Бондарь И. А. Клинические исходы эндоваскулярных вмешательств у больных сахарным диабетом с критической ишемией нижних конечностей. *Атеротромбоз.* 2019; 1 : 25-35. doi: 10.21518/2307-1109-2019-1-25-35

REFERENCES

1. Dedov I. I., Shestakova M. V., Sukhareva O. Yu. *Algoritmy spetsializirovannoy meditsinskoy pomoshchi bol'nykh sakharnym diabetom* [Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus]. M.; 2025. 246. ISBN 978-5-6050065-8-9. (in Russian)
2. American Diabetes Association Professional Practice Committee 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care.* 2022; *Diabetes Care.* 2022;45(Suppl 1):S17-S38. doi: 10.2337/dc22-S002.
3. Thomas O., Lybeck E., Strandberg K., Tynngård N., Schött U. Monitoring Low Molecular Weight Heparins at Therapeutic Levels: Dose-Responses of, and Correlations and Differences between aPTT, Anti-Factor Xa and Thrombin Generation Assays. *PLoS One.* 2015; 10 (1) : e0116835. doi: 10.1371/journal.pone.0116835. eCollection 2015.
4. Cosentino F., Grant P. J., Aboyans V., et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020;41(2):255-323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486.
5. Dedov I. I., Mokrysheva N. G., Melnichenko G. A. *Klinicheskiye rekomendatsii «Ozhireniye» Minzdrava Rossii. Versiya 2024 goda. Vestnik reproduktivnogo zdorov'ya* [Reproductive medicine news. Digest of publications, issue 5. *Bulletin of reproductive health.* 2025;4(2):14-30. doi: 10.14341/brh12763. (in Russian)
6. Poliantsev A. A., Frolov D. V., Linchenko D. V., Skobeldina T. A., Ovanenko V. S. *Narusheniya gemostaza u bol'nykh sakharnym diabetom. Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* [Hemostatic Disorders in Patients with Diabetes Mellitus]. 2017; 3 (63) : 16-22. doi: 10.19163/1994-9480-2017-3(63)-16-22

7. Bondar I. A. Klinicheskiye iskhody endovaskulyarnykh vmeshatel'stv u bol'nykh sakharnym diabetom s kriticheskoy ishemiyey nizhnikh konechnostey. Aterotromboz [Clinical outcomes of endovascular interventions in diabetic patients with critical lower limb ischemia. Atherothrombosis]. 2019; 1 : 25-35. doi: 10.21518/2307-1109-2019-1-25-35