

## МЕСТО НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ГЕПАРИНОВ В ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Алексей Николаевич ШМАКОВ<sup>1,2</sup>, Кристина Владимировна БУДАРОВА<sup>1,2</sup>,  
Наталья Львовна ЕЛИЗАРЬЕВА<sup>1,2</sup>, Владимир Николаевич КОХНО<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Государственная Новосибирская областная клиническая больница  
630008, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

<sup>2</sup> Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России  
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

Изучали практическую значимость низкомолекулярных фракций гепарина в качестве средств, тормозящих инициацию воспаления и позволяющих снизить расход антитромбина III, что наиболее существенно при острых поражениях печени. Исследование выполнено с использованием низкомолекулярного препарата гепарина (надропарина кальция) в низких (профилактических) дозах 2000 ЕД «анти-X-a»/м<sup>2</sup> в сутки в виде непрерывной внутривенной инфузии. В когортном исследовании доказано положительное влияние надропарина на углеводный и белковый метаболизм при острых отравлениях гепатотоксическими ядами у детей, показано значимое уменьшение количественной выраженности диссеминированного внутрисосудистого свертывания относительно группы сравнения, продемонстрировано снижение 28-дневной летальности у детей, получавших надропарин, с 42 до 13 %. Сделаны выводы о целесообразности введения низкомолекулярных гепаринов в схему интенсивной терапии печеночной недостаточности.

**Ключевые слова:** низкомолекулярные гепарины, печеночная недостаточность, интенсивная терапия.

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

**Автор для переписки:** Шмаков А.Н., e-mail: shmakov1948@inbox.ru

**Для цитирования:** Шмаков А.Н., Бударова К.В., Елизарьева Н.Л., Кохно В.Н. Место низкомолекулярных гепаринов в интенсивной терапии печеночной недостаточности. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2020; 40 (1): 110–114. doi 10.15372/SSMJ20200115

Поступила в редакцию 26.09.2019

## PLACE OF LOW-MOLECULAR-WEIGHT HEPARINS IN INTENSIVE THERAPY OF HEPATIC INSUFFICIENCY

Alexey Nikolaevich SHMAKOV<sup>1,2</sup>, Kristina Vladimirovna BUDAROVA<sup>1,2</sup>,  
Natalya Lvovna ELIZAREVA<sup>1,2</sup>, Vladimir Nikolaevich KOKHNO<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Novosibirsk State Regional Clinical Hospital  
630087, Novosibirsk, Nemirovich-Danchenko str., 130

<sup>2</sup> Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia  
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52

The practical significance of heparin low-molecular fractions as inhibitors of inflammation and antithrombin III consumption reduction were studied. That is most critical in acute hepatic failure. The study was performed using the low-molecular-weight heparin (Nadroparin calcium) in low (prophylactic) doses of 2000 anti-factor Xa units daily per 1 meter squared in the form of continuous intravenous infusion. The cohort study proved the nadroparin positive effect on carbohydrate and protein metabolism in children with acute poisoning by hepatotoxic poisons, The significant decrease in the quantitative assessment of disseminated intravascular coagulation relative to the comparison group has been revealed, and the decrease in 28-day mortality from 42 to 13 % has been found in children receiving nadroparin. Conclusions are drawn on the feasibility of introducing low molecular weight heparins into the intensive care regimen of liver failure.

**Key words:** low-molecular-weight heparins, hepatic failure, intensive therapy.

**Conflict of interests.** Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

**Correspondence author:** Shmakov A.N., e-mail: shmakov1948@inbox.ru

**Citation:** Shmakov A.N., Budarova K.V., Elizareva N.L., Kokhno V.N. Place of low-molecular-weight heparins in intensive therapy of hepatic insufficiency. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (1): 110–114. [In Russian]. doi 10.15372/SSMJ20200115

Received 26.09.2019

Низкомолекулярные гепарины (НМГ) стали привычным классом препаратов для интенсивной терапии [7, 10, 11]. Их антитромботический, антикоагулянтный и липолитический эффекты, присущие и нефракционированному гепарину, сочетаются со специфическими свойствами. НМГ, в отличие от нефракционированного гепарина (НФГ), имеют низкое сродство к эндотелию, фактору Виллебранда, фибронектину, не усиливают потребление кефалина (пластиночного фактора 4), снижают потребление антитромбина III [2, 3], тем самым снижая потребность организма в печеночном синтезе этого антикоагулянта. Усиливая высвобождение из эндотелиоцитов тканевого ингибитора внешнего пути свертывания, НМГ тормозят активацию этого процесса фактором VII [2, 7]. НМГ можно рассматривать как противовоспалительные препараты, поскольку они имеют доказанный эффект ингибирования фактора некроза опухолей- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), предотвращая или смягчая развитие цитокинового каскада воспаления [2]. Наконец, классический эффект НМГ – инактивация фактора X-а – позволяет применять их как антитромботические средства, в обычных дозах, не превышающих 150 ЕД «анти-Xа»/кг или 2000 ед «анти-X-а»/м<sup>2</sup> в сутки, практически не влияющих на гемостаз и не требующих мониторинга коагулограммы [4, 5]. Важное преимущество НМГ в сравнении с нефракционированным гепарином состоит в их высокой биодоступности (не менее 90 %), которая у НФГ не превышает 30 % [2].

Занимаясь изучением клинических эффектов НМГ в педиатрии и интенсивной терапии детей в течение 15 лет, мы отметили хорошую переносимость этих препаратов во всех возрастных группах, отработали дозировки в зависимости от клинической модели и реальной ситуации, определили факторы риска осложнений и методы контроля безопасности их применения [9].

Цель данной работы – определение значимости применения НМГ при остро развившейся печеночной недостаточности у детей. Проверяемая гипотеза: при острой печеночной недостаточности НМГ могут ограничить глюконеогенез из аминокислот и снизить тяжесть печеночной энцефалопатии вследствие высвобождения липопропротеидлипазы. Считая эффективность и без-

опасность применения НМГ у детей достаточно доказанной [3–5, 8], мы не ставили задачу исследования систем гемостаза и плазменной коагуляции, ограничиваясь сравнением наиболее значимых маркеров поражения печени и конечного результата лечения.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для проверки гипотезы среди поступавших в педиатрическое отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) Государственной Новосибирской областной клинической больницы выделены дети с ведущим синдромом печеночной недостаточности по пяти обязательным признакам: уровень билирубина выше 40 мкмоль/л, активность АлАТ выше 90 ЕД/л (при норме 45 ЕД/л), протромбиновый индекс менее 70 %, содержание общего белка в крови менее 55 г/л, гликемия менее 5 ммоль/л. Для обеспечения однородности выборки из дальнейшей разработки были исключены: дети в возрасте младше 1 года (9 человек) и старше 7 лет (5 человек); страдающие «Рей-подобным синдромом» (13 человек); страдающие гепатитом как проявлением сепсиса (11 человек); умершие до трех суток пребывания в ОРИТ. В окончательную группу вошло 56 пациентов в возрасте от 1 до 6 лет с синдромом острой печеночной недостаточности вследствие внешних причин (отравлений гепатотропными ядами). Выделены две когорты: группа детей ( $n = 23$ ), получавших надропарин в виде внутривенной инфузии из расчета 2000 ЕД «анти-X-а»/м<sup>2</sup> в течение четырех суток с последующей плавной отменой (группа I). Остальные ( $n = 33$ ) получали плацебо (раствор Рингера) в том же объеме (группа II). Программы интенсивной терапии в группах отличались только применением надропарина (плацебо).

Все участники нуждались в респираторной поддержке в виде вспомогательной искусственной вентиляции легких по алгоритму «SIMV». Все получали парентеральное питание (аминовен-инфант или аминоклазмаль 1,5 г белка на 1 кг массы тела в сутки, обеспечение глюкозой 150 ккал на 1 г аминокислот, при улучшении состояния с третьих суток лечения добавляли липоплюс-20 не более 30 % небелковых калорий, параллельно

снижая углеводную нагрузку); стимуляцию моторики пищеварительного тракта (метоклопрамид, неостигмин, гипертонические клизмы); лактулозу с целью перемещения аммиака в полость толстой кишки; орнитин для связывания аммиака в мочевины; дискретный плазмаферез (от 2 до 4 сеансов) с удалением 30 % объема циркулирующей плазмы за сеанс. Гепаринизацию перед сеансами проводили надрупарином из расчета 2500 ЕД «анти-Х-а»/м<sup>2</sup>, инфузию надрупарина возобновляли через 2 ч после окончания сеанса.

Исследование одобрено решением локального этического комитета Государственной Новосибирской областной клинической больницы. Формирование групп отражено в табл. 1. У выживших больных (20 в группе I, 19 в группе II) анализировали динамику гликемии, стандартного клиренса мочевины на этапах: 0 – момент поступления; 1 – через 24 ч; 2 – через 48 ч; 3 – через 96 ч. Сравнивали уровни сознания по шкале ком Глазго на каждом этапе, количественно оценивали выраженность диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) по Флемингу согласно рекомендации Британского комитета по стандартам в гематологии [6]; конечным результатом считали 28-дневную летальность. Стандартный клиренс мочевины (C) определяли по Вельтищеву [1]:  $C = (U \times D/P) \times (1,73/S)$ , где U – концентрация мочевины в моче (ммоль/л),

D – диурез (мл/мин), P – концентрация мочевины в плазме крови (ммоль/л), S – площадь поверхности тела больного (м<sup>2</sup>), определяемая по формуле Мостеллера ( $S = 0,0167 \times L \times M$ , где L – рост (см), M – масса тела (кг)), 1,73 – стандартная площадь поверхности тела (м<sup>2</sup>).

Данные представлены в виде  $M \pm \sigma$ , где M – среднее арифметическое значение,  $\sigma$  – среднеквадратическое отклонение. Проверку данных на нормальность распределения не выполняли, так как для расчетов использовали непараметрические критерии: различия между группами оценивали с помощью критериев Крускала – Уоллиса, Манна – Уитни, Данна и точного критерия Фишера, связь между различными признаками определяли с помощью корреляционного анализа величиной коэффициента корреляции Спирмена (r).

### РЕЗУЛЬТАТЫ

В основной группе содержание глюкозы в крови постепенно повышалось и на этапах 2 и 3 достигла значений, статистически отличных от исходного (табл. 2). В группе «плацебо» гликемия на этапах 1 и 2 нарастала быстро, достигая значений, существенно превышающих исходное и показатели в основной группе на аналогичных этапах. К этапу 3 гликемия в этой группе несколько снизилась до значений, аналогичных основной

Таблица 1. Распределение больных с печеночной недостаточностью

Table 1. The distribution of patients with hepatic failure

Диагноз	Группа I		Группа II	
	Всего	Умерло	Всего	Умерло
Отравление фаллоидином	1	0	2	1
Отравление углеводородами	11	1	15	6
Отравление парацетамолом	11	2	16	7
Всего	23	3	33	14

Таблица 2. Гликемия, стандартный клиренс мочевины, коэффициенты корреляции между ними (r) и количественная оценка ДВС на этапах исследования в выделенных группах

Table 2. Glycemia, standard urea clearance, rank correlation coefficients between them and quantification of disseminated intravascular coagulation at the stages of the study in the selected groups

Этап	Гликемия, ммоль/л		Стандартный клиренс мочевины, мл/мин		r		ДВС	
	Группа I	Группа II	Группа I	Группа II	Группа I	Группа II	Группа I	Группа II
0	3,46 ± 0,28	3,41 ± 0,28	82,17 ± 11,28	81,00 ± 11,48	-0,481^	-0,774^	8,83 ± 1,72	8,19 ± 1,66
1	4,07 ± 0,57	7,49 ± 2,26*	81,17 ± 11,07	94,11 ± 15,96*	-0,302	0,636^	6,52 ± 1,56	6,70 ± 1,78
2	4,88 ± 1,08*	6,37 ± 1,75*	75,94 ± 6,23	92,67 ± 10,88*	-0,379	0,364	5,17 ± 2,21	4,67 ± 1,92*
3	5,37 ± 0,54*	5,46 ± 0,89*	73,17 ± 5,09	81,33 ± 7,81	-0,560^	0,219	3,04 ± 2,55*	4,42 ± 2,32*#

Примечание. Обозначены статистически значимые (p < 0,05) отличия от величин соответствующих показателей группы I на этапе 0 (\*) и на данном этапе (#); ^ – статистически значимые коэффициенты корреляции.

группе. Стандартный клиренс мочевины в основной группе незначительно снизился к этапу 3, в целом оставаясь стабильным. В группе «плацебо» клиренс быстро и статистически значимо повысился на этапах 1 и 2, а к этапу 3 снизился до исходной величины. На тех же этапах вычислены коэффициенты корреляции между содержанием глюкозы в крови и клиренсом мочевины (см. табл. 2). В основной группе сохранялась отрицательная корреляция между этими показателями на всех этапах, ослабевая на этапах 1 и 2 и восстановившись к этапу 3. В группе «плацебо» обратная корреляция после начала интенсивной терапии быстро становилась прямой с максимумом на этапе 1 и постепенно исчезала к этапу 3.

Количество пациентов с оценкой сознания по шкале ком Глазго ниже 10 в каждой группе сравнили по критерию  $\chi^2$ . В основной группе на этапе 0 оценка 8 баллов и ниже зафиксирована у 12 детей, на этапе 1 – у шести, на этапе 2 – у трех, на этапе 3 – у одного, в группе «плацебо» – соответственно у 10, 9, 8 и 9 пациентов; к этапу 3 различие становилось статистически значимым ( $p = 0,028$ ). В основной группе умерло 13 % участников, в группе сравнения – 42 % ( $p = 0,018$ ). Количественная выраженность ДВС представлена в табл. 2.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В основной группе гликемия на этапах интенсивной терапии нормализовалась плавно, без нарастания признаков белкового катаболизма (клиренс мочевины не повышался). В группе «плацебо» нарастание гликемии было скачкообразным в первые и вторые сутки лечения. Параллельно нарастал стандартный клиренс мочевины, который мы считали отражением катаболизма белка, поскольку признаков острой почечной недостаточности в группах не отмечено. Через 24 ч с момента начала интенсивной терапии отмечена достоверная прямая корреляция гликемии и клиренса мочевины ( $r = 0,783$ ;  $p = 0,020$ ). Наиболее логичным объяснением этого феномена мы считали усиленное освобождение аминокислот вследствие окислительного дезаминирования и глюконеогенеза. Применение надропарина, стимулируя липолиз в силу липопротеинлипазосвобождающего эффекта этого класса препаратов, обеспечивало глюконеогенез из глицерина и синтез ацетилкоэнзима А из свободных жирных кислот, исключая потребность в дезаминировании аминокислот. Замедленное восстановление уровня сознания у пациентов из группы «плацебо» мы связывали с повышенным белковым катаболизмом, который неизбежно сопровождается

освобождением аммиака, но за период наблюдения получить существенную разницу уровня сознания в группах не представилось возможным, поскольку седации подвергались все пациенты в силу необходимости искусственной вентиляции легких. Ожидаемым было значимое снижение проявлений ДВС к 4-му этапу в основной группе. Конечный результат (28-дневная летальность) в группе I значимо ниже, чем в группе II. Таким образом, в целом проверяемая гипотеза подтвердилась.

Таким образом, можно заключить, что НМГ, в частности надропарин, являются ценным компонентом интенсивной терапии детей с острой печеночной недостаточностью по следующим основаниям: будучи средством профилактики тромбообразования, надропарин смягчает реперфузию пораженных органов (в данном случае печени), способствуя плавной нормализации субстратного обмена; умеренная стимуляция липопротеинлипазы, как один из основных эффектов гепаринов, снижает дезаминирование аминокислот с целью глюконеогенеза.

## ВЫВОДЫ

1. Использование при интенсивной терапии пациентов с печеночной недостаточностью профилактических доз надропарина способствует снижению белкового катаболизма.

2. Надропарин в комплексе интенсивной терапии печеночной недостаточности вследствие экзогенных отравлений снижает риск как печеночной энцефалопатии, так и летальных исходов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вельтищев Ю.Е. Водно-солевой обмен ребенка. М.: Медицина, 1967. 325 с.  
Weltishchev Yu.E. Water-salt exchange of children. Moscow: Meditsina, 1967. 325 p. [In Russian].
2. Кузник Б.И., Стуров В.Г., Максимова О.Г. Геморрагические и тромботические заболевания и синдромы у детей. Новосибирск: Наука, 2012. 456 с.  
Kuznik B.I., Sturov V.G., Maksimova O.G. Hemorrhagic and thrombotic diseases and syndromes in children. Novosibirsk: Nauka, 2012. 456 p. [In Russian].
3. Лоскутова С.А. Обоснование антикоагулянтной терапии у детей с гломерулонефритом. *Бюл. сиб. мед.* 2008; (7): 66–71.  
Loskutova S.A. The rationale for anticoagulant therapy in children with glomerulonephritis. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine.* 2008; (7): 66–71. [In Russian].
4. Чупрова А.В., Шмаков А.Н., Соловьев О.Н. Интенсификация терапии ДВС-синдрома у детей на

основе применения низкомолекулярных гепаринов. *Анестезиология и реаниматология*. 2002; (1): 29–31.

Chuprova A.V., Shmakov A.N., Solov'ev O.N. Intensification of therapy of DIC in children based on the use of low molecular weight heparins. *Anesteziology i reanimatologiya = Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2002; 1: 29–31. [In Russian].

5. Чупрова А.В., Лоскутова С.А., Шмаков А.Н. Контролируемая антикоагулянтная терапия в педиатрии. *Педиатрия*. 2004; (2): 52–57.

Chuprova A.V., Loskutova S.A., Shmakov A.N. Controlled anticoagulant therapy in pediatrics. *Pediatrya = Pediatrics*. 2004; (2): 52–57. [In Russian].

6. Chalmers E., Ganesen V., Liesner R., Maroo S., Nokes T., Saunders D., Williams M. Guideline on the investigation, management and prevention of venous thrombosis in children. *Br. J. Haematol.* 2011; 154 (2): 196–207. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08543.x

7. Dabbous M.K., Sakr F.R., Malaeb D.N. Anticoagulant therapy in pediatrics. *J. Basic Clin. Pharm.* 2014; 5 (2): 27–33. doi: 10.4103/0976-0105.134947

8. Hofmann S., Knoefler R., Lorenz N., Siegert G., Wendisch J., Mueller D., Taut-Sack H., Dinger J., Kabus M. Clinical experiences with low-molecular weight heparins in pediatric patients. *Thromb. Res.* 2001; 103 (5): 345–353. doi: 10.1016/S0049-3848(01)00335-8

9. Law C., Raffini L. A guide to the use of anticoagulant drugs in children. *Paediatr. Drugs.* 2015; 17 (2): 105–114. doi: 10.1007/s40272-015-0120-x

10. Monagle P., Chan A.K., Goldenberg N.A., Ichord R.N., Journeycake J.M., Nowak-Gottl U., Vesely S.K. Antithrombotic therapy in neonates and children: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012; 141 (2, Suppl): 737S–801S. doi: 10.1378/chest.11-2308

11. Raffini L., Huang Y.S., Witmer C., Feudtner C. Dramatic increase in venous thromboembolism in children's hospitals in the United States from 2001 to 2007. *Pediatrics.* 2009; 124 (4): 1001–1008. doi: 10.1542/peds.2009-0768

#### Сведения об авторах:

**Шмаков А.Н.**, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-6041-7607, <http://orcid.org/0000-0002-6214-3897>,  
e-mail: [shmakov1948@inbox.ru](mailto:shmakov1948@inbox.ru)

**Бударова К.В.**, к.м.н., ORCID: 0000-0002-9265-978X, e-mail: [bcv@yandex.ru](mailto:bcv@yandex.ru)

**Елизарьева Н.Л.**, д.м.н., ORCID: 0000-0002-0852-0372, e-mail: [lisa.nataly@mail.ru](mailto:lisa.nataly@mail.ru)

**Кохно В.Н.**, д.м.н., проф., ORCID: [orcid.org/0000-0002-5965-2594](http://orcid.org/0000-0002-5965-2594), e-mail: [kair2007@mail.ru](mailto:kair2007@mail.ru)

#### Information about authors:

**Shmakov A.N.**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-6041-7607,  
<http://orcid.org/0000-0002-6214-3897>, e-mail: [shmakov1948@inbox.ru](mailto:shmakov1948@inbox.ru)

**Budarova K.V.**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-9265-978X, e-mail: [bcv@yandex.ru](mailto:bcv@yandex.ru)

**Elizareva N.L.**, doctor of medical sciences, assistant professor, ORCID: 0000-0002-0852-0372,  
e-mail: [lisa.nataly@mail.ru](mailto:lisa.nataly@mail.ru)

**Kochno V.N.**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: [orcid.org/0000-0002-5965-2594](http://orcid.org/0000-0002-5965-2594),  
e-mail: [kair2007@mail.ru](mailto:kair2007@mail.ru)