

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ



DOI 10.25789/YMJ.2026.95.10

УДК 617-089.844

Частные вопросы назначения современных антикоагулянтов для профилактики тромбоэмболических осложнений при плановых хирургических вмешательствах*А.В. Бочаров^{1,2}, А.А. Груздева², Д.К. Копненкова¹, К.А. Савостьянов³, Б.В. Болдин¹, К.В. Комов¹, Н.О. Сомов¹, Г.А. Варич¹*¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997, Россия² Центральная клиническая больница Святителя Алексия Митрополита Московского Московской Патриархии Русской Православной Церкви, Ленинский пр., д. 27, г. Москва, 119071, Россия³ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», ул. Трубецкая, д.8, стр. 2, г. Москва, 119048, Россия

Аннотация. Тромбоэмболические осложнения являются одними из самых опасных и распространенных летальных осложнений при плановых хирургических вмешательствах. Ведущую роль в предупреждении их возникновения играет антикоагулянтная терапия. Значительное увеличение количества коморбидных пациентов с необходимостью проведения антикоагулянтной терапии для профилактики или лечения венозных тромбоэмболических осложнений требует от врачей хирургического профиля знание частных вопросов назначения и/или отмены современных противосвертывающих препаратов. На сегодняшний день низкомолекулярные гепарины являются препаратами выбора для рутинной профилактики и долгосрочного лечения тромботических осложнений. Традиционно препараты этой группы рассматриваются медицинскими работниками как однотипные взаимозаменяемые лекарственные средства, однако они серьезно отличаются по относительной антитромбиновой активности, показаниям и противопоказаниям в особых клинических ситуациях, принципах коррекции назначаемых доз. Большинство пациентов, нуждающихся в плановых хирургических вмешательствах, требуют персонализированного подхода к назначению антикоагулянтной терапии.

Ключевые слова: тромбоз глубоких вен, веноз, антикоагулянты, антикоагулянтная терапия

Abstract. Thromboembolic complications are among the most dangerous and, unfortunately, the most common lethal complications of elective surgical interventions. Today, anticoagulant therapy plays a leading role in preventing their occurrence in everyday clinical practice. A significant increase in the number of comorbid patients with the need for anticoagulant therapy for the prevention or treatment of venous thromboembolic complications requires surgeons to be aware of the specific issues of prescribing and/or discontinuing modern anticoagulant drugs. Today, low-molecular-weight heparins are the drugs of choice for routine prevention and long-term treatment of thrombotic complications. Traditionally, medical professionals consider these drugs similar and interchangeable, but they differ significantly in terms of their relative antithrombin activity, indications and contraindications in specific clinical situations, and the principles of dose adjustment. Currently, most patients requiring elective surgical interventions require a personalized approach to anticoagulant therapy.

Keywords: deep vein thrombosis, pulmonary embolism, anticoagulants, anticoagulant therapy

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки

Для цитирования: Бочаров А.В., Груздева А.А., Копненкова Д.К., Савостьянов К.А., Болдин Б.В., Комов К.В., Сомов Н.О., Варич Г.А. Частные вопросы назначения современных антикоагулянтов для профилактики тромбоэмболических осложнений при плановых хирургических вмешательствах. Якутский медицинский журнал. 2026. 95(3): 45-50. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2026.95.10>

Введение. Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) вносят весомый вклад в структуру причин смертности, причем с увеличением среднего возраста населения возрастает и их количество. Самым грозным из группы ВТЭО является тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) [1–3].

На сегодняшний день ведущую роль в предупреждении возникновения ВТЭО в повседневной клинической практике играет антикоагулянтная терапия. Она является обязательным компонентом не только профилактики возникновения тромбоза глубоких вен при различных патологических состояниях, но и комплексного лечения коронарных синдромов [4,5], ТЭЛА, артериальных и венозных тромбозов [6,7]. Широкое применение

пероральных антикоагулянтов, которые не требуют контроля показателей свертывающей системы крови и подбора дозировки, приводит к увеличению количества пациентов хирургического профиля, имеющих показания к назначению терапии вышеуказанной группы препаратов [8,9]. В стационарах наиболее часто применяются низкомолекулярные гепарины (НМГ) и ингибиторы Ха фактора свертываемости. Это объясняется возможностью назначения 1–2 раза в сутки подкожно, отсутствием необходимости частого лабораторного контроля показателей свертываемости крови, за исключением особых клинических ситуаций [10, 11].

К сожалению, врачи хирургического профиля недостаточно ознакомлены с

некоторыми частными вопросами профилактики ВТЭО, например, отличиями между препаратами группы НМГ, особенностями назначения и отмены антикоагулянтной терапии в нестандартных случаях при плановых хирургических вмешательствах (ранний период после выполнения стентирования артерий, значимое снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), нарушения системы крови и др.). Восполнение данного пробела и является основной целью данной работы.

Сравнение основных современных препаратов антикоагулянтной терапии. Современные препараты для антикоагулянтной терапии по сравнению с традиционным нефракционированным гепарином обладают прогнозируемой биодоступностью и

не требуют выполнения лабораторного мониторинга показателей свертываемости крови [12,13]. В настоящее время в клиниках наиболее широко представлены 2 группы современных антикоагулянтов – низкомолекулярные гепарины (НМГ) и ингибиторы Ха фактора свертываемости. К группе НМГ относятся эноксапарин натрия (Клексан, Эниксум и др.), надропарин кальция (Фраксипарин и др.), далтепарин натрия (Фрагмин и др.), группа ингибиторов Ха фактора свертываемости крови представлена аписабаном, ривароксабаном, эдоксабаном. Отдельное место занимает препарат, традиционно причисляемый к группе пероральных антикоагулянтов, – фондапаринукс (Арикстра и др.). Его в настоящее время относят к «синтетическим пентасахаридам», тем самым подчеркивая принадлежность к группе гепаринов и механизм реализации эффекта через антитромбин 3.

Все вышеназванные препараты показаны для лечения тромбоза глубоких вен нижних конечностей, профилактики возникновения ВТЭО при проведении любых инвазивных вмешательств или при существенном риске возникновения тромбоза. Эноксапарин натрия, надропарин кальция, далтепарин натрия, парнапарин натрия, фондапаринукс являются основными лекарственными средствами антикоагулянтной терапии при лечении тромбозомболии легочной артерии. Также антикоагулянты применяются в кардиологии для лечения острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST электро-

кардиограммы (эноксапарин натрия) или без подъема сегмента ST электрокардиограммы (надропарин кальция, далтепарин натрия, фондапаринукс).

Следует обратить внимание на некоторые особенности отдельных препаратов, так, только эноксапарин натрия и далтепарин натрия, согласно инструкции, разрешены для применения у пациенток в период грудного вскармливания, и только далтепарин может использоваться у детей при наличии клинических показаний. Фондапаринукс, нейтрализуя фактор свертывания Ха, блокирует образование тромбина, однако он не инактивирует непосредственно сам тромбин и не действует на тромбоциты, благодаря этому он может применяться у пациентов с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией II типа.

Основные показания к применению конкретных препаратов группы современных антикоагулянтов приведены в табл. 1.

Сложности в рутинной клинической практике представляет вопрос выбора препаратов для антикоагулянтной терапии у пациентов с нарушениями функции почек или печени. В соответствии с фармакокинетическими особенностями в порядке возрастания периода полувыведения препараты можно расположить следующим образом: парнапарин, надропарин, далтепарин (около 3-4 ч), эноксапарин (около 4-5 ч), фондапаринукс (около 12 ч), что связано с их молекулярной массой и скоростью почечной элиминации. Метаболизм и основной путь

выведения препарата из организма происходит через почки у надропарина и далтепарина, эноксапарин и фондапаринукс, частично метаболизируясь в печени, выводятся также в основном через почки. Пероральные антикоагулянты назначаются в обычной дозировке, кроме фондапаринукса, у пациентов с нарушениями функции печени при отсутствии факторов, связанных с риском возникновения кровотечений. В настоящее время отсутствуют крупные исследования по расчету оптимальной дозировки при наличии кровотечений [14, 15], в инструкциях по применению рекомендовано назначение с осторожностью вследствие высокого риска развития кровотечения.

Необходимость коррекции дозировки современных антикоагулянтов определяется снижением скорости клубочковой фильтрации и уровнем сывороточного креатинина. В частности, коррекция дозы при назначении эноксапарина натрия необходима только у пациентов с клиренсом креатинина <30 мл/мин, клиренс креатинина <15 мл/мин является противопоказанием к его назначению. Фондапаринукс может назначаться при СКФ >30 мл/мин, а коррекция дозы требуется уже при клиренсе креатинина <50 мл/мин. Особенностью этого лекарственного средства является линейная зависимость между периодом полувыведения и СКФ, что требует коррекции дозировки, например, период полувыведения увеличивается до 72 ч при клиренсе креатинина 30 мл/мин. Самый узкий интервал применения

Таблица 1

Основные показания к применению современных антикоагулянтов

	Эноксапарин натрия	Надропарин кальция	Далтепарин натрия	Фондапаринукс
Лечение тромбоза глубоких вен и/или тромбозомболии легочной артерии	Показан	Показан	Показан	Показан
Лечение нестабильной стенокардии и острого инфаркта миокарда без подъема сегмента ST	Показан	Показан	Показан	Показан
Лечение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST	Показан	Не показан	Не показан	Показан
Профилактика ВТЭО у пациентов хирургического профиля	Показан	Показан	Показан	Показан
Профилактика ВТЭО у онкологических пациентов, которым выполняются инвазивные вмешательства	Показан	Не показан	Показан	Показан
Профилактика тромбоза сосудистого контура при гемодиализе	Показан	Показан	Показан	Не показан
Профилактика ВТЭО и лечение тромбоза вен у беременных	При крайней необходимости	Допускается во 2-3 триместре беременности	При крайней необходимости	Допускается
Профилактика ВТЭО и лечение тромбоза вен у пациентов с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией II типа	Не показан	Не показан	Не показан	Показан

по скорости клубочковой фильтрации имеет надропарин кальция. Так, уже при клиренсе креатинина <50 мл/мин необходимо уменьшение дозировки, а при клиренсе креатинина <30 мл/мин – его отмена. Далтепарин натрия требует коррекции дозы при превышении уровня сывороточного креатинина 150 мкмоль/л. Коррекция дозы проводится под контролем уровня анти-Ха активности, что малоприменимо в условиях реальной клинической практики, однако согласно инструкции по применению он может назначаться при любой степени нарушения функции почек [16,17].

Еще одной особенностью далтепарина натрия является возможность его применения при онкологических процессах и сниженном уровне тромбоцитов крови, например, на фоне химиотерапевтического лечения. Полная доза назначается при концентрации тромбоцитов $>150 \times 10^9$ /л, уменьшение дозы на 25–30% необходимо при концентрации тромбоцитов в диапазоне $>50 \times 10^9$ /л и $<100 \times 10^9$ /л, при концентрации тромбоцитов $<50 \times 10^9$ /л требуется отмена препарата. Согласно действующим рекомендациям при выполнении оперативного лечения по поводу злокачественного новообразования препаратом выбора является эноксапарин натрия, однако высокий риск кровотечения при злокачественном новообразовании юридически является противопоказанием к его назначению [18].

При необходимости выполнения спинномозговой или перидуральной анестезии следует помнить о необходимости отмены эноксапарина натрия не позднее 24 ч до начала выполнения вышеуказанных вмешательств, при этом далтепарин натрия допускается применять в профилактических дозах с учетом фармакокинетического профиля препарата [19].

Определенную трудность у врачей хирургического профиля представляет вопрос безопасного прерывания длительной антикоагулянтной терапии. Он является достаточно сложным, так как в действующих клинических рекомендациях даются достаточно обобщенные ответы, смысл которых сводится к необходимости лечащим врачом соотносить риск возникновения тромбоэмболических и геморрагических осложнений у каждого конкретного пациента перед отменой антикоагулянтов или антиагрегантов. Риск возникновения больших кровотечений определяется видом оперативного вмешательства [20,21] (табл. 2), а периоперационный

Таблица 2

Риск возникновения кровотечений при различных оперативных вмешательствах [20, 21]

Риск кровотечений	Вид вмешательства
Минимальный	Малые вмешательства (офтальмологические, стоматологические и др.) Операции на коже, ее придатках и подкожной жировой клетчатке Эндоскопические вмешательства без выполнения биопсии Малоинвазивные вмешательства на подкожных венах конечностей
Низкий	Эндоскопические вмешательства с выполнением биопсии Биопсия предстательной железы, мочевого пузыря Интервенционные вмешательства на периферических артериях Катетерная абляция, имплантация искусственного водителя ритма
Высокий	Хирургические вмешательства на сердце и сосудах Торакальные вмешательства Операции на органах брюшной полости и таза Вмешательства на головном и спинном мозге Спинальная или эпидуральная анестезия, спинномозговая пункция Любые вмешательства с массивным повреждением мягких тканей Урологические операции, включая дистанционную литотрипсию Большие ортопедические вмешательства Сложные эндоскопические манипуляции Биопсия внутренних органов

риск развития ВТЭО стратифицируется согласно табл. 3.

У пациентов с минимальным риском возникновения кровотечений режим приема прямых пероральных

антикоагулянтов изменению не подлежит, в то время как при низком риске рекомендуется их отмена за 24 ч до оперативного вмешательства, а при высоком риске – отмена за 48 ч [23].

Таблица 3

Риск развития венозных тромбоэмболических осложнений в периоперационном периоде (шкала Каприни в редакции American College Chest Physicians (ACCP)) [22]

Риск развития ВТЭО	Периоперационный фактор риска
Высокий	Протез митрального клапана Механический протез аортального клапана Острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу или транзиторная ишемическая атака в последние 6 месяцев Фибрилляция предсердий и оценка по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc = 7-9 баллов Острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу или транзиторная ишемическая атака в последние 3 месяца у пациентов с фибрилляцией предсердий Ревматическая болезнь сердца Событие ВТЭО в последние 3 месяца Тяжелые тромбофилии (дефицит протамин С или S, антитромбина III, антифосфолипидный синдром)
Средний	Двустворчатый аортальный клапан в сочетании с факторами риска ишемического инсульта (фибрилляция предсердий, острое нарушение мозгового кровообращения или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность, возраст более 75 лет) Фибрилляция предсердий и оценка по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc = 4-6 баллов Событие ВТЭО не ранее последних 3 месяцев и не позднее 12 месяцев Нетяжелая тромбофилия Рецидив ВТЭО в анамнезе Онкологическое заболевание
Низкий	Двустворчатый аортальный клапан без факторов риска ишемического инсульта Фибрилляция предсердий и оценка по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc = 0-3 баллов Событие ВТЭО не ранее последних 12 месяцев Отсутствие других факторов риска ВТЭО

За последние годы значительно увеличился объём данных по клинической фармакологии прямых пероральных антикоагулянтов в хирургии. Наиболее значимыми исследованиями являются PAUSE (2019) [24], PERIXa (2023) [25], COMPASS (2021) [26], ANDROMEDA-AKI (2022) [27], которые уточнили динамику накопления и элиминации препаратов, фармакогенетические особенности их метаболизма, а также оптимальные схемы отмены перед вмешательствами различной категории риска. В исследовании PAUSE было показано, что стандартная отмена апиксабана, дабигатрана и ривароксабана за 2-4 сут до вмешательства минимизирует геморрагические осложнения при сохранении крайне низкого риска ВТЭО (<1%). Дополнительный анализ продемонстрировал, что у пациентов с массой тела >120 кг и выраженной гипоальбуминемией (альбумин <32 г/л) период полувыведения прямых пероральных антикоагулянтов значительно увеличивается, что требует корректировки сроков отмены. Также выявлено, что у носителей аллелей ABCB1*2 и ABCB1*8 отмечается замедление клиренса дабигатрана (особенно при сниженной СКФ), что делает оправданным перенос отмены на 96 ч. Исследования продемонстрировали, что у пациентов, получающих верапамил, дронедазон или амидарон, необходимо дополнительно увеличивать сроки отмены прямых пероральных антикоагулянтов ввиду ингибирования Р-гликопротеина и замедления выведения препаратов [28].

При высоком риске ВТЭО, а также при сочетании высокого риска возникновения кровотечения и высокого риска ВТЭО следует рассмотреть проведение мост-терапии. Последняя проводится нефракционированным гепарином или низкомолекулярными гепаринами (далтепарин, надропарин, эноксапарин) в терапевтической (фибрилляция предсердий, механические протезы клапанов сердца, эпизод ВТЭО в последний месяц) или промежуточной дозе (высокий риск кровотечения + фибрилляция предсердий, механические протезы клапанов сердца, эпизод ВТЭО в последний месяц) в период отмены пероральных антикоагулянтов [29,30].

При проведении мост-терапии отмена нефракционированного гепарина осуществляется за 5 ч до вмешательства при внутривенной инфузии и за 12 ч при подкожном введении, отмена низкомолекулярных гепаринов – за 24 ч [22,31].

Для оценки риска развития ВТЭО в послеоперационном периоде всем без исключения пациентам необходима стратификация по шкале Каприни в редакции American College Chest Physicians (ACCP) [22].

Назначение низкомолекулярных гепаринов в профилактической дозировке показано у пациентов, набравших по шкале Каприни 3 и более баллов, т.е. имеющих минимум умеренный риск возникновения ВТЭО в послеоперационном периоде, только при чрезвычайно высоком риске (11 и более баллов по шкале Каприни в модификации ACCP) следует рассмотреть индивидуальный подбор дозы по уровню анти-Ха активности (0,2–0,5 МЕ/мл через 3-4 ч после введения или 0,1–0,2 МЕ/мл через 12 ч после введения) [32,33].

При необходимости проведения хирургического вмешательства у пациентов с существенным риском возникновения ВТЭО (высокий, очень высокий и чрезвычайно высокий), абсолютными противопоказаниями к назначению антикоагулянтов и/или крайне высоким риском массивной периоперационной кровопотери необходимо в качестве основного метода профилактики рассматривать перемежающуюся пневмокомпрессию нижних конечностей, а при наличии или офеморального или илюиокавального тромбоза глубоких вен – имплантацию временного кава-фильтра в нижнюю полую вену [34, 35].

Время возобновления стандартной антикоагулянтной терапии определяется лечащим врачом на основании комплексной оценки рисков [36], однако у пациентов высокого риска возникновения ВТЭО рекомендуется назначение профилактических доз современных антикоагулянтов на протяжении 2-6 недель (продленная профилактика) [37-39].

Заключение. Значительное увеличение количества коморбидных пациентов с необходимостью проведения антикоагулянтной терапии для профилактики или лечения венозных тромбозомболических осложнений требует от врачей хирургического профиля знания частных вопросов назначения и/или отмены современных противосвертывающих препаратов. Современные метаанализы подтверждают, что применение прямых пероральных антикоагулянтов в периоперационном периоде требует учёта не только клиренса креатинина, но и таких факторов, как возраст >75 лет, наличие саркопении, хроническая сердечная недо-

статочность, сопутствующая терапия ингибиторами CYP3A4 (кетоназол, флуконазол, кларитромицин, эритромицин и др.) и Р-гликопротеина (верапамил, циклоспорин). Исследования продемонстрировали, что у пациентов, получающих верапамил, дронедазон или амидарон, необходимо дополнительно увеличивать сроки отмены прямых пероральных антикоагулянтов ввиду ингибирования Р-гликопротеина и замедления выведения препаратов. Также обнаружено, что ривароксабан чаще ассоциирован с периоперационными кровотечениями, чем апиксабан, что подтверждено крупными регистрами XAPASS и ETNA-AF. Особую роль играют данные о возобновлении антикоагулянтов после вмешательства. Согласно последним публикациям рекомендуется возобновлять терапию прямыми пероральными антикоагулянтами через 6–24 ч после вмешательств низкого риска и через 48–72 ч после высокорисковых вмешательств, но только при условии стабильного гемостаза. У пациентов с высоким риском ВТЭО обосновано применение низкомолекулярных гепаринов в качестве временной терапии, однако у пациентов на прямых пероральных антикоагулянтах мост-терапия в большинстве случаев не требуется, что подтверждено данными исследования PAUSE. В настоящее время большинство пациентов, нуждающихся в плановых хирургических вмешательствах, требуют персонализированного подхода к назначению антикоагулянтной терапии.

Литература

1. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C., et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543-603. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>
2. Макарова Н.В., Бусалаева Е.И., Туйзарова И.А., Визе-Хрипунова М.А. Сложности диагностики тромбозов легочной артерии в клинической практике. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2022;(3):35-42. <https://doi.org/10.34014/2227-1848-2022-3-35-42> / Makarova NV, Busalaeva EI, Tuyzarova IA, Vize-Khripunova MA. Pulmonary embolism: Challenges in clinical diagnosis. *Ulyanovsk Medico-Biological Journal*. 2022;3:35-42 (in Russian). <https://doi.org/10.34014/2227-1848-2022-3-35-42>
3. Peacock WF, Singer AJ. Reducing the hospital burden associated with the treatment of pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2019;17(5):720-36. <https://doi.org/10.1111/jth.14423>
4. Byrne R.A., Rossello X., Coughlan J.J., et al. 2023 ESC Guidelines for the management of

acute coronary syndrome. *European Heart Journal*. 2023;44:3720-3826. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191>

5. Vrints C., Andreotti F., Koskinas K.C., et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2024;45:3415-3537. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae177>

6. Kakkos S., Gohel M., Backgaard N., et al. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc*. 2021;61(1):9-82. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2020.09.023>

7. Kearon C., Akl E., Orneals J., et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;149(2):315-352. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2015/11.026>

8. Mismetti P., Laporte S., Darmon J., Decousus H. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *Br J Surg*. 2001;88(7):913-930. <https://doi.org/10.1046/j.0007-1226.2001.01800.x>

9. Akl E.A., Kahale L., Sperati F., et al. Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin for perioperative thromboprophylaxis in patient with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;6:CD009447 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009447.pub2>

10. Feng K., Wang K., Zhou Y., et al. Non-anticoagulation activities of low-molecular weight heparins-A Review. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;16(9):1254 <https://doi.org/10.3390/ph16091254>

11. Hajra A., Ujjawal A., Ghalib N., et al. Expanding indications of nonvitamin K oral anticoagulants beyond nonvalvular atrial fibrillation and venous thromboembolism: a review of emerging clinical evidence. *Curr Probl Cardiol*. 2024;49(1PtA):102017. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.102017>

12. Carrier M., Gal G., Wells Ph., Rodger M. Systematic review: case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for venous thromboembolism. *Ann Intern Med*. 2010;152(9):578-589 <https://doi.org/10.7326/0003-4819-152-9-201005040-00008>

13. Cohen A.T., Hamilton M., Mitchell S.A., et al. Comparison of the Novel Oral Anticoagulants Apixaban, Dabigatran, Endoxaban and Rivaroxaban in the Initial and Long-Term Treatment and Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(12):e0144856 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144856>

14. Арыкан Н.Г., Шестопалов А.Е., Хворостинина Е.Е. и др. Подбор антикоагулянтной терапии пациентам с циррозом печени. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2022;6(5):286-292 / Arykan N.G., Shestopalov A.E., Hovorostinina E.E., Komarova L.A., Alekseeva A.O., Asaturyan K.S. Selection of anticoagulant therapy for patients with cirrhosis of the liver. *Breast Cancer. Medical review*. 2022;6(5):286-292. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-5-286-292>

15. Енисеева Е.С. Антикоагулянтная терапия у больных с циррозом печени (обзор литературы). *Acta Biomedical Scientifica*. 2019;4(2):25-30 / Eniseeva E.S. Anticoagulant therapy in patients with cirrhosis of the liver (literature review). *Acta Biomedical Scientifica*. 2019;4(2):25-30. <https://doi.org/10.29413/ABS.2019.4.2.3>

16. Buller H.R., Davidson B.L., Decousus H., et al. Fondaparinux or enoxaparin for

the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2004;140(11):867-873 <https://doi.org/10.7326/0003-4819-140-11-200406010-00007>

17. Woodruff S., Feugere G., Abreu P., et al. A post hoc analysis of dalteparin versus oral anticoagulant (VKA) therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism (rVTE) in patients with cancer and renal impairment. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;42(4):494-504 <https://doi.org/10.1007/s11239-016-1386-8>

18. Van Es N., Ventresca M., Nisio M., et al. The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: an individual patient data meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2020;18(8):1940-1951 <https://doi.org/10.1111/jth.14824>

19. Заболотских И.Б., Киров М.Ю., Синьков С.В. и др. Периоперационное ведение пациентов, получающих антикоагулянты и антиагреганты. Методические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» и Некоммерческой корпоративной организации «Национальная ассоциация специалистов по тромбозам, клинической гемостазиологии и гемореологии». Пересмотр 2025 года. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Солтанова*. 2025;2:11-46. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2025-2-11-46> / Zabolotskikh I.B., Kirov M.Yu., Sinkov S.V., et al. Perioperative management of patients receiving anticoagulants and antiplatelet agents. Clinical practice recommendations of the All-Russian public organization "Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists" and the nonprofit corporate organization "National Association of Specialists in Thrombosis, Clinical Hemostasis and Hemorheology". Revision 2025. *Annals of Critical Care*. 2025;2:11-46. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2025-2-11-46>

20. Mar P.L., Familtsev D., Ezekowitz M.D., et al. Perioperative management of anticoagulation in patients taking novel oral anticoagulants: Review of the literature and recommendations for specific populations and procedures. *Int J Cardiol*. 2016; 202:578-585. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.09.035>

21. Kakkos S., Gohel M., Baekgaard N. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2021;61(1):9-82. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2020.09.023>

22. Клинические рекомендации. Тромбоз глубоких вен конечностей. 2025 Электронный ресурс. https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/960_1 (дата обращения 03.03.2026)

23. Shaw J.R., Li Na, Vanassche T., Coppens M., et al. Predictors of preprocedural direct oral anticoagulant levels in patients having an elective surgery or procedure. *Blood Adv*. 2020;4(15):3520-3527. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002335>

24. Douketis J., Spyropoulos A.. Perioperative Management of Patients Taking Direct Oral Anticoagulants. A Review. *JAMA*. 2019. Published Online: August 12, 2024. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.12708>

25. Lee S., Lee K., Park J. et al. Perioperative Factor Xa Inhibitor Discontinuation for Patients Undergoing Procedures With Minimal or Low Bleeding Risk. *JAMA*. 2025;8(2):e2458742. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.58742>

26. Guzik T., Ramasundarahettige C., Pogossova N. et al. Rivaroxaban Plus Aspirin in Obese and Overweight Patients With Vascular

Disease in the COMPASS Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(5):511-525. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.061>

27. Mavrakanas T, Charytan D., Winkel-mayer W. Direct oral anticoagulants in chronic kidney disease: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2020;29(5):489-496. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000634>

28. Gnoth M.J., Buetehorn U., Muenster U., Schwarz T., Sandmann S. In vitro and in vivo P-glycoprotein transport characteristics of rivaroxaban. *J Pharmacol Exp Ther*. 2011;338:372-380. <https://doi.org/10.1124/jpet.111.180240>

29. Tafur A., Douketis J. Perioperative management of anticoagulant and antiplatelet therapy. *Heart*. 2018;104(17):1461-1467. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310581>

30. Kuo H., Liu F., Chen J. et al. Thromboembolic and bleeding risk of periprocedural bridging anticoagulation: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Cardiol*. 2020;43(5):441-449. <https://doi.org/10.1002/clc.23336>

31. Hirsh J., Bauer K., Donati M., et al. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6):141S-159S. <https://doi.org/10.1378/chest.08-0689>

32. Shalhoub J., Lawton R., Hudson J., et al. Graduated compression stockings as adjuvant to pharmacothromboprophylaxis in elective surgical patients (GAPS study): randomised controlled trial. *BMJ*. 2020;369:m1309. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1309>

33. Cardiovascular Disease Educational and Research Trust и др. Prevention and treatment of venous thromboembolism: international consensus statement (guidelines according to scientific evidence). *Clin. Appl. Thromb. Hemost*. 2013;19(2):116-118. <https://doi.org/10.1177/1076029612474840>

34. Бочаров А.В., Савостьянов К.А., Михайленко В.П. и др. Эффективность и безопасность применения кава-фильтров у пациентов с крайне высоким риском возникновения венозных тромбозомболических осложнений. *Амбулаторная хирургия*. 2025;22(1):41-49. <https://doi.org/10.21518/akh2025-013> / Bocharov A.V., Savostyanov K.A., Mikhailenko V.P., Dizengof I.M., Kufa M.A., et al. Efficacy and safety of cava filters in patients with an extremely high risk of venous thromboembolic complications. *Ambulotornaya khirurgiya = Ambulatory Surgery (Russia)*. 2025;22(1):41-49. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/akh2025-013>

35. Kaufman J.A., Barnes G., Chaer R., et al. Society of Interventional Radiology Clinical Practice Guideline for Inferior Vena Cava Filters in the Treatment of Patients with Venous Thromboembolic Disease: Developed in collaboration with the American College of Cardiology, American College of Chest Physicians, American College of Surgeons Committee on Trauma, American Heart Association, Society for Vascular Surgery, and Society for Vascular Medicine. *J Vasc Interv Radiol*. 2020;31(10):1529-1544 <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2020.06.014>

36. Strebel N., Prins M., Agnelli G., Buller H. Preoperative or postoperative start of prophylaxis for venous thromboembolism with low-molecular-weight heparin in elective hip surgery? *Arch. Intern. Med*. 2002;162(13):1451-1456. <https://doi.org/10.1001/archinte.162.13.1451>

37. Felder S., Rasmussen M., Sklow B., et al. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin for abdominal or pelvic surgery. *Cochrane database Syst. Rev*. 2019;8(8):CD004318. <https://doi.org/10.1002/14651858>

38. Lu X., Lin J. Low molecular weight heparin versus other anti-thrombotic agents for prevention of venous thromboembolic events after total hip or total knee replacement surgery: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet.*

Disord. 2018;19(1):322. <https://doi.org/10.1186/s12891-018-2215-3>

39. Milinis K., Shalhoub J., Coupland A., et al. The effectiveness of graduated compression stockings for prevention of venous thromboem-

bolism in orthopedic and abdominal surgery patients requiring extended pharmacologic thromboprophylaxis. *J. Vasc. surgery. Venous Lymphat. Disord.* 2018;6(6):766-777.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2018.05.020>

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: Бочаров А.В. – концепция статьи, обзор литературы, написание текста; Груздева А.А. – концепция статьи, обзор литературы, написание текста, редактирование; Савостьянов К.А. – концепция статьи, обзор литературы, редактирование; Копненкова Д.К. – обзор литературы, написание текста, редактирование; Болдин Б.В. – концепция статьи, написание текста; Комов К.В., Сомов Н.О., Варич Г.А. – обзор литературы, редактирование.

Сведения об авторах. Бочаров Александр Владимирович – д-р мед. наук, зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, Центральная клиническая больница Святителя Алексия митрополита Московского Московской Патриархии РПЦ, ассистент кафедры факультетской хирургии №1, РНИМУ имени Н.И. Пирогова, <https://orcid.org/0000-0002-6027-2898>, bocharovav@mail.ru; Груздева Анна Андреевна – д-р мед. наук, зав. отделением терапии, клинический фармаколог, Центральная клиническая больница Святителя Алексия Митрополита Московского Московской Патриархии РПЦ, <https://orcid.org/0000-0002-0779-7003>; Савостьянов Кирилл Александрович – канд. мед. наук, зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, <https://orcid.org/0000-0001-9189-0413>.

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова: Копненкова Дарья Кирилловна – аспирант кафедры факультетской хирургии №1, <https://orcid.org/0000-0002-7360-6789>; Болдин Борис Валентинович – д-р мед. наук, проф., проф. кафедры факультетской хирургии №1, <https://orcid.org/0000-0003-4488-9123>; Комов Константин Витальевич – канд. мед. наук, доц. кафедры факультетской хирургии №1, <https://orcid.org/0009-0005-1238-2645>; Сомов Никита Олегович – канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской хирургии №1, <https://orcid.org/0009-0000-1995-5438>; Варич Георгий Александрович – канд. мед. наук, доц. кафедры факультетской хирургии №1, <https://orcid.org/0000-0002-3574-6190>.

Поступила: 07.04.2026 / **Принята к публикации:** 05.08.2026



DOI 10.25789/YMJ.2026.95.11

УДК 616.315-001

Клиническая характеристика местных и общих фенотипических проявлений синдрома LADD, лечение и комплексная реабилитация

И.Д. Ушницкий¹, Н.В. Корякина², А.Н. Слепцов², И.А. Николаева², А.А. Сивцев²

¹ ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова», ул. Ойунского, д. 27, г. Якутск, 677000, Россия

² ГАУ РС(Я) «Республиканская больница №1 — Национальный центр медицины им. М. Е. Николаева», Сергеляхское ш., д. 4, г. Якутск, 677010, Россия

Аннотация. Синдром LADD (МКБ 10 Q87.8) – ультраредкое наследственное заболевание с аутосомно доминантным типом наследования, связано с мутациями генов *FGFR2*, *FGFR3* и *FGF10*. Характеризуется системными поражениями: непроходимостью носослезного канала, алакримией, гипоплазией слезных и слюнных желёз, пороками зубов и окклюзии, ксеростомией, ксерофтальмией, аномалиями ушных раковин, тугоухостью, пороками верхних конечностей. В редких случаях отмечают отсутствие околоушной слюнной железы, аномалии глаз, агенезию почек, поликистоз яичников. В Якутии синдром впервые выявлен в одной семье (у отца и детей сибсов). Пациентам провели комплексное обследование и ортодонтическое лечение с нормализацией окклюзии и восстановлением анатомической формы зубов. Прогноз зависит от тяжести пороков, большинство пациентов ведут полноценный образ жизни. Врачам важно учитывать характерные признаки синдрома и своевременно направлять пациентов на обследование. Диагностика патологии требует мультидисциплинарного подхода, а раннее выявление улучшает качество жизни больных.

Ключевые слова: генетические мутации, синдром LADD, шиповидные зубы, гипоплазия, адентия, алакримия, тугоухость, гипоплазия пальцев и предплечий

Abstract. LADD syndrome (ICD 10 Q87.8) is an extremely rare hereditary disease with an autosomal dominant type of inheritance, associated with mutations in the *FGFR2*, *FGFR3*, and *FGF10* genes. It is characterized by systemic lesions: obstruction of the nasolacrimal canal, alacrimia, hypoplasia of the lacrimal and salivary glands, dental defects and occlusion, xerostomia, xerophthalmia, anomalies of the auricles, hearing loss, defects of the upper extremities. In rare cases, the absence of a parotid salivary gland, eye abnormalities, kidney agenesis, and polycystic ovaries are noted. In Yakutia, the syndrome was first identified in the same family (in the father and children of siblings). The patients underwent a comprehensive examination and orthodontic treatment with normalization of occlusion and restoration of the anatomical shape of the teeth. The prognosis depends on the severity of the defects, and most patients lead a full-fledged lifestyle. It is important for doctors to take into account the characteristic signs of the syndrome and send patients for examination in a timely manner. Diagnosis of pathology requires a multidisciplinary approach, and early detection improves the quality of life of patients.

Keywords: genetic mutations, LADD syndrome, spiny teeth, hypoplasia, adentia, alacrimia, hearing loss, hypoplasia of fingers and forearms.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

© Ушницкий И.Д., Корякина Н.В., Слепцов А.Н., Николаева И.А., Сивцев А.А., 2026