

Е. Н. Клигуненко, О. С. Козина

ВЛИЯНИЕ ТРОМБОПРОФИЛАКТИКИ БЕМИПАРИНОМ НА МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ

КЗ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

После одобрения дизайна исследования этическим комитетом и получения информированного согласия 90 пациентов были проспективно распределены на группы по 30 лиц в зависимости от препарата и режима тромбoproфилактики. В 1-й группе использовали нефракционированный гепарин в дозе 5000 ЕД за 2 ч до операции и по 5000 ЕД 2 раза в сутки в течение 7 дней после нее, во 2-й группе – бемипарин в дозе 2500 МЕ за 2 ч до операции и по 2500 МЕ 1 раз в сутки в течение 7 дней после операции, в 3-й группе – бемипарин в дозе 2500 МЕ через 6 ч после операции и по 2500 МЕ 1 раз в сутки в течение 7 дней после операции. Группы были сопоставимы по соотношению полов, среднему возрасту, сопутствующей патологии, классу по ASA (1–2) и типу оперативного вмешательства (лапароскопическая холецистэктомия, грыжесечение). Исследовали уровни ИЛ-1 α , ФНО- α , ИЛ-10 до операции (1-й этап), через 1 (2-й этап) и 5 суток после операции (3-й этап). Доказано, что бемипарин с дооперационным стартом введения стабилизирует показатели провоспалительных цитокинов при достоверном росте противовоспалительных. Послеоперационный режим введения бемипарин неоднозначно влияет на провоспалительные цитокины, обеспечивая стабильный рост противовоспалительных цитокинов. Направленность вектора воспалительных и противовоспалительных реакций определяется количеством длинноцепочечных молекул в препарате.

Ключевые слова: *тромбопрофилактика, бемипарин, плановые абдоминальные хирургические вмешательства, медиаторы воспаления.*

В качестве основной причины послеоперационных осложнений рассматривают хирургическую агрессию – комплекс изменений нейроэндокринного, метаболического и воспалительного характера, развивающихся в результате хирургической травмы [1]. Наиболее травматичными являются открытые абдоминальные операции, в первую очередь, на органах верхнего этажа брюшной полости [2]. Ограничение выраженности хирургической агрессии при них является одной из ведущих задач тромбoproфилактики и послеоперационной интенсивной терапии [3].

Операционная травма запускает воспалительно-прокоагулянтный каскад, медиаторами которого являются такие провоспалительные цитокины, как ФНО- α и ИЛ-1 α , усиливающие активацию лейкоцитов, стимулирующие высвобождение хемотаксических факторов и повышение экспрессии. Доказано, что действие тканевого фактора, выделяющегося при любом повреждении тканей, регулируется с участием провоспалительных цитокинов ФНО- α и ИЛ-1 α [7]. Тромбин действует как провоспалительный медиатор, который не только усиливает коагуляционный

каскад, но и стимулирует прокоагулянтный потенциал эндотелиальных клеток с повышением экспрессии молекул клеточной адгезии и высвобождением медиаторов [4]. Связанный с естественным тромбомодулином, тромбин активирует протеин С. Последний вместе с кофактором протеина S замедляет свертывание крови путем инактивации Va и VIIIa факторов, что свидетельствует о противовоспалительном действии протеина С [10]. Таким образом, система гемостаза и воспалительные реакции имеют общее происхождение и связаны через общие пути активации системы коагуляции. Двусторонняя связь между ними сформировалась в процессе эволюции: коагуляция вызывает воспалительную реакцию, а воспаление вызывает активацию системы коагуляции [9].

Для предупреждения тромбозов после операции разработаны стандарты (NICE, 2010). В Украине, согласно Междисциплинарным клиническим рекомендациям (2011), профилактику с использованием низкомолекулярных гепаринов (НМГ) необходимо начинать до или после операции с учетом режима, признанного более целесообразным [6]. Рекомендовано

использовать как нефракционированных гепаринов, так и НМГ. Последние разделяют на два поколения. К I поколению относят эноксипарин натрия, надропарин кальция, дельтапарин натрия, ревиварин, тиндапарин, ко II – бемипарин (Kakkar, 2000). Только у последнего в инструкции предусмотрена возможность послеоперационного начала тромбопрофилактики.

Цель исследования – изучить влияние бемипарина на уровни про- и противовоспалительных цитокинов при различных стартах тромбопрофилактики в плановой абдоминальной хирургии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 90 пациентов, перенесших абдоминальные оперативные вмешательства в объеме лапароскопической холецистэктомии и аллопластики при больших вентральных грыжах под ТВА с миорелаксацией и искусственной вентиляцией легких. Индукцию в наркоз проводили тиопенталом натрия (4–5 мг/кг), поддерживающую анестезию – путем постоянной инфузии пропофола (4–5 мг/кг/ч). Анальгезию обеспечивали введением фентанила (5 мкг/кг в первый час и 3 мкг/кг/ч в дальнейшем). Для миорелаксации использовали атракурия бесилат (200 мкг/кг/ч).

В зависимости от варианта тромбопрофилактики пациенты были распределены на три группы по 30 чел.:

1-я группа (контрольная) – пациенты, у которых профилактику тромбоэмболических осложнений проводили назначением НФГ 5000 МЕ за 6 ч до операции и по 5000 МЕ 2 раза в сутки в течение 7 дней после операции.

2-я группа – пациенты, которым профилактику тромбоэмболических осложнений осуществляли бемипарином в дозе 2500 МЕ за 2 ч до операции и далее 1 раз в сутки в течение 7 дней.

3 группа – пациенты, которым профилактику тромбоэмболических осложнений выполняли бемипарином в дозе 2500 МЕ через 6 ч после окончания операции и далее 1 раз в сутки в течение 7 дней.

Критерии включения в исследование: возраст от 40 до 65 лет, индекс массы тела – от 20 до 35 кг/м², отсутствие сопутствующих заболеваний или с сопутствующими заболеваниями в

стадии стойкой компенсации, умеренный тромбоэмболический риск развития тромбоза глубоких вен и низкий или умеренный риск возникновения тромбоэмболии легочной артерии по шкале Wells [2], информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования: возраст до 40 и после 65 лет, индекс массы тела до 20 и более 35 кг/м², наличие сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации, высокий риск развития тромбоза глубоких вен и высокий риск возникновения тромбоэмболии легочной артерии по шкале Wells, несогласие на участие в исследовании.

Точки контроля: до операции, 1-е и 5-е сутки после операции.

У всех пациентов, помимо стандартной коагулограммы, определяли содержание провоспалительных (ИЛ-1 α , ФНО- α) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10) методом иммуноферментного анализа (ELISA) на иммуноферментном анализаторе Humareader (HUMAN, Германия) с использованием наборов «Human IL-1 α ELISA», «TNF- α ELISA test kit» и «Human IL-10 ELISA» (Diacclone, Франция).

Статистическую обработку результатов проводили при помощи программного пакета MS Excel. Для всех параметров вычисляли среднее значение и доверительные интервалы. Разницу показателей считали достоверной при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходные показатели коагуляции и маркеров воспаления достоверно не отличались от нормы и не имели межгрупповых различий.

На фоне использования НФГ уровень провоспалительного цитокина ИЛ-1 α оставался в пределах нормы весь срок наблюдения при недостоверной тенденции к повышению к 5-м суткам послеоперационного периода. Установлены значительные колебания уровня ФНО- α . Так, на 1-е сутки после операции уровень его снижался на 21,4% ($p < 0,05$) от исходного, превышая норму на 56% к 5-м суткам наблюдения. Уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-10 превышал норму на 25% в 1-е сутки после операции, нормализуясь к 5-м суткам. Это свидетельствует о том, что на фоне НФГ к

5-м суткам после операции воспалительные реакции усиливаются, а противовоспалительные – ослабевают.

В группе больных, получавших бемипарин в режиме дооперационного старта, уровень ИЛ-1α в 1-е сутки после операции снижался на 19% ниже нормы, достоверно не отличаясь от нее к 5-м суткам. При этом уровень ФНО-α достоверно не отличался от исходного показателя на протяжении всего наблюдения. Уровень противовоспалительного ИЛ-10 стабильно и достоверно превышал норму до 23% на протяжении всего срока наблюдения. Таким образом, бемипарин, применяемый в режиме дооперационного старта, обеспечивал снижение выраженности воспалительных реакций при одновременном усилении противовоспалительных.

Анализ уровня воспалительных и противовоспалительных цитокинов при использовании бемипарина в режиме послеоперационного старта показал, что уровень ИЛ-1α достоверно не отличался от нормы в 1-е сутки после операции, на 21% превышая ее к 5-м суткам. Изменения содержания ФНО-α носили противоположный характер. Так, при достоверном и резком повышении уровня ФНО-α (на 48% сверх нормы) в 1-е сутки после операции, к 5-м суткам происходила нормализация его содержания. Это сопровождалось увеличением количества противовоспалительного цитокина ИЛ-10, уровень которого в 1-е сутки после операции превышал норму на 41%, на 5-е сутки – на 57%. Сравнительный анализ показал, что на фоне послеоперационного старта бемипарина рост данного показателя был наибольшим. Так, к 5-м суткам наблюдения уровень его на 86% превышал значения 1-й группы и на 31% – 2-й. (таблица).

ВЫВОДЫ

НФГ имеет непродолжительный и нестабильный противовоспалительный эффект.

Бемипарин, применяемый в режиме дооперационного старта, стабилизирует уровни воспалительных цитокинов при достоверном увеличении содержания противовоспалительных.

Бемипарин, применяемый в режиме послеоперационного старта, неоднозначно влияет на провоспалительные цитокины, обеспечивая стабильное увеличение содержания противовоспалительных.

Направленность вектора воспалительных и противовоспалительных реакций определяется количеством длинноцепочечных молекул в препарате.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Desborough J.P. (2000) *The stress response to surgery. Br J Anaesth*; 85: 109-117
2. Wrigge H. et al. (2005) *Mechanical ventilation affects inflammatory mediators in patients undergoing cardiopulmonary bypass for cardiac surgery: A randomized clinical trial Thorac Cardiovasc Surg*; 130:378-383
3. White P.F., et al. (2000) *Postoperative inflammatory reaction and atrial fibrillation: Simple correlation or causation? Ann Thorac Surg*; 88:326-333.
4. Lopez J., Del Conde I., Shrimpon C. (2005) *Receptors, rafts, and microvesicles in thrombosis and inflammation Journal of Thrombosis and Haemostasis*; 3:1737-1744.
5. Бойко В.Н., Березницкий Я.С., Венгер І.К. та ін. (2011) *Венозний тромбоемболізм, діагностика, лікування, профілактика. Міждисциплінарні клінічні рекомендації. Київ.*
6. Schouten M., Wiersinga W.J., Levi M., Poll T. (2008) *Inflammation, endothelium, and coagulation in sepsis. J Leukoc Biol*; 83:536-545.
7. Пашанов Е.Д., Замятин М.Н., Стойко Ю.М., Румянцев А.Г. (2002) *Особенности профилактики послеоперационных тромбоемболических осложнений у пациентов со злокачественными заболеваниями. Росздрава, Москва.*

Таблица 1. Динамика медиаторов воспаления при тромбопрофилактике, пкг/мл

Показатель	Норма	1-я группа			2-я группа			3-я группа		
		1-й этап	2-й этап	3-й этап	1-й этап	2-й этап	3-й этап	1-й этап	2-й этап	3-й этап
ИЛ-1α	17,34± 1,33	17,29± 2,30	17,49± 2,04	17,66± 1,52	17,47± 2,04	14,20± 1,67	16,88± 2,04	19,11± 2,52	17,54± 2,02	23,08± 2,97
ФНО-α	7,48± 1,8	7,21± 0,93	5,67± 0,88	11,24± 0,97	7,70± 1,18	7,39± 0,97	7,25± 1,38	7,88± 1,19	11,65± 0,91	6,78± 0,69
ИЛ-10	5,30± 0,18	5,10± 0,57	6,37± 0,69	4,45± 0,76	5,18± 0,61	6,38± 0,96	6,33± 0,07	5,28± 0,70	7,46± 1,07	8,29± 0,78

8. Shebuski R.J., Kilgore K.S. (2002) Роль медиаторов воспаления в тромбообразовании. *J Pharmacol Exp Ther*; 300: 729-35.
9. Wouwer M., Conway E.M. (2004) Novel functions of thrombomodulin in inflammation. *Crit Care Med*; 32:254-261.
10. Treasure T., Hill J. (2010) NICE guidance on reducing the risk of venous thromboembolism in patients admitted to hospital. *J. R. Soc Med.*; 103:21021-21022.
11. Samama C., Albaladejo P., Benhamou D. et al. (2006) Venous thromboembolism prevention in surgery and obstetrics: clinical practice guidelines. *EJA*; 23: 95-116.
12. Abad J., Gomez-Ques A., Martinez-Gonzales J. et al. (2007) Observational study of bempiparin, first dose administered 6 hours after surgery, in hip or knee replacement surgery. *Pathophysiol. Haemost. Thromb.*;36 (suppl. 1).
13. Chapman T.M., Goa K.L. (2003) Bempiparin – a review of its use in the prevention of venous thromboembolism and treatment of deep vein thrombosis. *Drugs*;63:2357-2377.
14. Клизуненко Е.Н., Доценко В.В. (2008) Система гемостаза и венозный тромбоз. Последствия, профилактика, лечение: Метод. рекомендації. Днепропетровск, с. 46.
15. Verhamme P., Hoylaerts M. (2009) Hemostasis and inflammatory: two of a kind? *Thrombosis Journal*;10:7-15.
16. Bernard G.R., Vincent J.L., Laterre P.F. et al. (2001) Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med*; 344: 699-709.
17. Chambrier C., Chassard D., Bienvenu J. et al. (1996) Cytokine and hormonal changes after cholecystectomy: effect of ibuprofen pretreatment. *Annals of Surgery*;224: 178-82.
18. Levi M., van der Poll T., Boller H.R. (2004) Bidirectional relation between inflammation and coagulation. *Circulation*;109:2698-704.
19. Shebuski R.J., Kilgore K.S. (2002) Role of inflammatory mediators in thrombogenesis. *J Pharmacol Exp Ther*;300:729-35.
20. Ten Cate J.W., van der Poll T., Levi M. et al. (1997) Cytokines: triggers of clinical thrombotic disease. *Thromb Haemost*; 78:415.

О.М.Клизуненко, О.С.Козіна

ВПЛИВ ТРОМБОПРОФІЛАКТИКИ БЕМІПАРИНОМ НА МАРКЕРИ ЗАПАЛЕННЯ

Після схвалення дизайну дослідження етичним комітетом і отримання інформованої згоди 90 пацієнтів були проспективно розподілені на три групи по 30 осіб залежно від препарату та режиму тромбoproфілактики. В 1-й групі використовували нефракціонований гепарин у дозі 5000 ОД за 2 год до операції і по 5000 ОД двічі на добу впродовж 7 днів після неї, у 2-й групі – беміпарин у дозі 2500 МО за 2 год до операції і по 2500 МО 1 раз на добу впродовж 7 днів після операції, у 3-й групі – беміпарин у дозі 2500 МО через 6 год після операції і по 2500 МО 1 раз на добу впродовж 7 днів після операції. Групи були порівнянними за співвідношенням статей, середнім віком, супутньою патологією, класом за ASA (1–2) і типом оперативного втручання (лапароскопічна холецистектомія, видалення грижі). Досліджували рівні ІЛ-1 α , ФНП- α , ІЛ-10 до операції, через 1 і 5 діб після операції. Доведено, що беміпарин з доопераційним стартом стабілізує вміст прозапальних цитокінів при достовірному зростанні рівня протизапальних. Беміпарин з післяопераційним режимом введення неоднозначно впливає на прозапальні цитокіни, забезпечуючи стабільне зростання вмісту протизапальних цитокінів. Спрямованість вектора запальних та протизапальних реакцій визначається кількістю довголанцюгових молекул у препараті.

Ключові слова: тромбoproфілактика, беміпарин, планові абдомінальні хірургічні втручання, медиатори запалення.

E.N.Kligunenko, O.S.Kozina

INFLUENCE OF THROMBOPROPHYLAXIS WITH BEMIPARIN ON MARKERS OF INFLAMMATION

After local ethics committee approval and obtaining informed consent 90 patients were prospectively arranged into three groups depending on the type and the mode of thromboprophyllaxis in elective abdominal surgery. Non-fractionated heparin (NFH) was used in group 1 (n=30): 5000 U 2 hours before surgery and 5000 U twice a day during 7 days after surgery. Bemiparin was used in group 2 (n=30): 2500 U 2 hours before surgery and 2500 U once a day during 7 days after surgery. Bemiparin was used in group 3 (n=30): 2500 U 6 hours after surgery and 2500 U once a day during 7 days after surgery.

It is proved that bempiparin with preoperative start stabilizes the level of pro-inflammatory cytokines with certain growth of anti-inflammatory markers. Bemiparin with postoperative start uniquely affects the pro-inflammatory cytokines, providing stable growth of anti-inflammatory cytokines. The direction of the vector of inflammatory and anti-inflammatory responses is determined by the amount of the long chain molecules in the preparation.

Key words: thromboprophyllaxis, bempiparin, planned abdominal surgery, inflammatory mediators.