



DOI: 10.31636/prmd.v1i2.3

## Вплив низькомолекулярних гепаринів на імунну систему хірургічних хворих

<sup>1</sup>Буднюк О. О., <sup>1</sup>М'ястківська І. В., <sup>1</sup>Вододюк Р. Ю., <sup>2</sup>Пустовойт П. І., <sup>1</sup>Ніколаєв В. О.

<sup>1</sup> Одеський національний медичний університет

<sup>2</sup> Одеська обласна клінічна лікарня

**Резюме.** *Венозні тромбоемболічні ускладнення є потенційно небезпечними для життя у хворих, які перенесли хірургічне втручання.*

**Мета роботи.** *Вивчити безпечність тромбoproфілактики еноксапарином шляхом вивчення впливу еноксапарину натрію (Фленокс ПАТ "Фармак") на імунну систему хворих, яким виконано лапароскопічну холецистектомію.*

**Матеріали і методи.** *Група дослідження: (n = 15) – хворі, яким профілактика венозних тромбоемболічних ускладнень проводилась еноксапарином натрію (Фленокс ПАТ "Фармак"). Вивчення імунограми у пацієнтів з калькульозним холециститом проводилось перед оперативним втручанням і через дві доби післяопераційного періоду після призначення еноксапарину.*

*Результати та обговорення.* При дослідженні групи 1 (Фленокс) значення досліджуваних показників не виходили за межі норми.

**Висновки.** *Встановлено, що еноксапарин натрію (Фленокс ПАТ "Фармак") не впливає на показники імунної системи. У зв'язку з вищезазначеним даний препарат можна вважати безпечним і ефективним для тромбoproфілактики у пацієнтів з ризиком венозного тромбоемболізму.*

**Ключові слова:** *холецистит, тромбoproфілактика, еноксапарин, безпека, імунітет*

### Вступ

У загальній хірургічній практиці частота тромбозів глибоких вен коливається між 15 і 30 %, а частота розвитку фатальної емболії легеневої артерії – між 0,2 і 0,9 % у пацієнтів, які не отримували тромбoproфілактику [4]. Серед госпіталізованих пацієнтів венозні тромбоемболічні ускладнення є головною причиною приблизно 10–12 % усіх смертей [3].

Використання низькомолекулярних гепаринів (НМГ) на даний час є найбільш поширеним методом

профілактики венозного тромбоемболізму [1], що зумовлено рядом переваг даної групи препаратів. Серед них – висока клінічна ефективність, прогнозована антикоагулянтна дія, пролонгований ефект, скорочення частоти введень, відсутність необхідності інтенсивного лабораторного спостереження, мінімальний вплив на функцію тромбоцитів, а також менша вірогідність розвитку побічних ефектів порівняно з нефракціонованим гепарином [2, 3].

Введення НМГ з 2012 року рекомендовано Європейським товариством кардіологів для лікування хворих з гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST. Існують дані про те, що використання низькомолекулярних гепаринів за 12–15 годин до оперативного втручання дозволяє значно знизити ризик тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок (з 18,6 % до 2,6 %) після ендопротезування колінного суглоба [5].

Із літературних джерел відомо, що при порівнянні використання Фленоксу та Клексану у пацієнтів перед операцією з приводу раку щитоподібної залози обидва препарати зарекомендували себе безпечним методом тромбопрофілактики. Виявлено, що вони майже однаково впливають на дисперсію показників АЧТЧ, ТЧ, ПЧ та анти-Ха-активність гепарину плазми крові [6].

В той же час загальновідомою є значуща роль імунного статусу в післяопераційному періоді. Виходячи з вищезазначеного, доцільним є дослідження впливу НМГ на показники імунної системи хірургічних хворих.

## Мета

Дослідження безпечності тромбопрофілактики еноксапарином натрію шляхом вивчення впливу вітчизняного еноксапарину натрію (Фленокс ПАТ “Фармак”) на імунну систему хворих з помірним ризиком венозного тромбоемболізму, яким виконано лапароскопічну холецистектомію (ЛХЕ).

## Матеріали і методи дослідження

Відповідно до поставленої мети дослідження, основу клінічного матеріалу становили клінічні спостереження 15 хворих на калькульозний холецистит, яким проведено ЛХЕ на базі КУ “Одеська обласна клінічна лікарня” в 2017 р.

Вік хворих коливався від 54 до 67 років. Слід зазначити, що найчастішими були хворі віком понад 60 років. Ризик загальної анестезії (ASA) становив  $3,3 \pm 0,6$  балів, при цьому найчастіше ризик анестезії становив 3 бали.

Група дослідження ( $n = 15$ ) – хворі з помірним ризиком венозних тромбоемболічних ускладнень, яким проведено ЛХЕ і в післяопераційному періоді профілактика венозних тромбоемболічних ускладнень проводилась еноксапарином натрію (Фленокс ПАТ “Фармак”).

Дослідження проводили в три етапи: перший етап – досліджували показники коагулограми та імунограми перед оперативним втручанням; другий етап – досліджували показники коагулограми та імунограми на другу добу післяопераційного періоду після початку тромбопрофілактики оригінальним еноксапарином натрію і еноксапарином натрію (Фленокс); третій етап – перед випискою пацієнта зі стаціонару проводили дуплексне сканування судин нижніх кінцівок.

## Критерії включення в дослідження

1. Хворі на калькульозний холецистит, яким проведено ЛХЕ.
2. Хворі з помірним ризиком венозних тромбоемболічних ускладнень.
3. Хворі без супутніх аутоімунних захворювань.
4. Хворі, яким для тромбопрофілактики застосовувався еноксапарин.
5. Згода хворого на участь у дослідженні.

## Критерії виключення з дослідження

1. Хворі на калькульозний холецистит, яким проведено відкриту холецистектомію.
2. Хворі з низьким і високим ризиком венозних тромбоемболічних ускладнень.
3. Хворі з супутніми аутоімунними захворюваннями.
4. Хворі, яким для тромбопрофілактики не застосовувався еноксапарин.
5. Відмова хворого від участі у дослідженні.

## Методи дослідження

1. Коагулограма (протромбіновий індекс, активований частковий тромбoplastиновий час, рівень тромбоцитів, фібриноген, тромбіновий час, розчинні фібринмономерні комплекси).
2. Лімфоцитарний профіль периферичної крові.
3. Показники гуморального імунітету (загальний імуноглобулін Е, імуноглобуліни А, М, G).
4. Дуплексне сканування судин нижніх кінцівок.

У пацієнтів проводився забір крові з подальшим визначенням параметрів імунограми. Статистичну обробку проводили за допомогою статистичної програми “STATSOFTSTATISTICA 10.0”. Спершу ряди змінних були перевірені на нормальність за допомогою критерію Шапіро – Уїлка, й виявлено, що деякі зі змінних суттєво відрізняються за статистичним розподілом від нормального. Тому надалі застосовувалися непараметричні методи статистики (критерій Вілкоксона). В якості описової статистики використовували медіану, як показник середнього, та квартилі, як показник розмаху значень показника.

## Результати та їх обговорення

У таблиці 1 представлено результати статистичних зрушень показників імунограми до і після введення препарату еноксапарину натрію (Фленокс) пацієнтам досліджуваної групи.

Виявлена відсутність статистично значущих відмінностей при аналізі всіх досліджуваних показників при їх порівнянні до і після введення еноксапарину натрію (Фленокс) (табл. 1).

Варто зауважити, що відсутність змін виявлено при аналізі наступних показників: Т-лімфоцити загальні (CD3+/CD45+), Т-супресори (CD3+CD8+/CD45+), Т-хелпери (CD3+CD4+/CD45+), Т-лімфоцити/цито-

**Таблиця 1.** Динаміка показників імунограми на етапах дослідження препарату “Фленокс”

Досліджувані показники	Значення критерію Вілкоксона	Рівень статистичної значущості, р
Т-лімфоцити загальні (CD3+/CD45+)	52,50000	0,670129
Т-супресори (CD3+CD8+/CD45+)	45,50000	0,660346
Т-хелпери (CD3+CD4+/CD45+)	54,00000	0,733272
Т-лімфоцити/цитотоксичні клітини (CD3+CD4+CD8+CD45+)	6,000000	0,685831
НК-клітини (CD16+56/CD45+)	47,00000	0,729891
В-лімфоцити (CD19+/CD45+)	17,00000	0,514670
Імунорегуляторний індекс Т-хелпери/Т-супресори	56,00000	0,820280
Загальний лейкоцитарний антиген (ЗЛА, CD45)	52,00000	0,649563
IgE загальний	12,00000	0,221331
IgA. До &lgA	44,00000	0,363489
IgM. До &lgM	52,00000	0,974960
IgG. До &lg G	44,00000	0,363489

токсичні клітини (CD3+CD4+CD8+CD45+), НК-клітини (CD16+56/CD45+), В-лімфоцити (CD19+/CD45+), імунорегуляторний індекс Т-хелпери/Т-супресори, загальний лейкоцитарний антиген (ЗЛА, CD45) (табл. 1). Отримані результати свідчать про відсутність пригнічуючого впливу на ключові ланки лімфоцитарного профілю периферичної крові.

Виявлені в ході дослідження дані про відсутність підвищення загального IgE на тлі прийому еноксапарину натрію (Фленокс) свідчать про те, що даний препарат не викликає алергічних реакцій. Також про безпечність досліджуваного препарату свідчить відсутність змін IgA.

При порівнянні динаміки Ig класу М встановлено відсутність первинної імунної відповіді на введення НМГ. Відсутність вторинної імунної відповіді підтверджують отримані в ході нашого дослідження дані про відсутність статистично значущого підвищення Ig G при порівнянні до і після прийому еноксапарину натрію (Фленокс).

Вищезазначені дані свідчать про відсутність впливу даного препарату на показники імунної системи хірургічних хворих. Відсутність зниження усіх досліджуваних маркерів підтверджує той факт, що еноксапарин натрію (Фленокс) не пригнічує жодну з ланок імунної системи.

## Висновки

1. При дослідженні показників імуннограми виявлено, що їх значення в цілому не виходили за межі норми.
2. Встановлено, що еноксапарин натрію (Фленокс ПАТ “Фармак”) не впливає на показники імунної системи. У зв’язку з вищезазначеним даний препарат можна вважати безпечним і ефективним для

тромбопрофілактики у пацієнтів з ризиком венозного тромбоемболізму.

## Література

1. Bokarev IN, Popova LV, Kozlova TV. Trombozy i pro-tivotromboticheskaya terapiya v klinicheskoi praktike. M.: OOO “Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo”; 2009:512. (In Russian)
2. El'tsova EA, Ramenskaya GV, Smolyarchuk EA, Bushmanova AV. Biosimilyary – preparaty budushchego // Farmakokinetika i farmakodinamika. 2015(1): 12–5. (In Russian)
3. Levshin nYu, Baranov AA, Arshinov AV. nizkomolekulyarnyi geparin vtorogo pokoleniya: effektivnost', bezopasnost', motivatsiya prioritetnogo primeneniya v klinicheskoi praktike // Trudnyi patsient. 2014. No12(6): 7–14. (In Russian)
4. Mamchur VI, Levykh AE, Podpletnyaya EA. Vosproizvedennye nizkomolekulyarnye gepariny: voprosy registratsii biosimilyarov // Khirurgiya Ukraini. 2011(3): 57–62. (In Russian)
5. Vlasov SV, Krivoschapkin AL, Stepanov VV. Predoperacionnoe primeneniye kleksana dlja profilaktiki venoznyh trombozov pri jendoprotezirovanii kolennogo sustava. Politravma. 2012; 2: 35–8. (In Russian)
6. Chernij VI, Egorov AA, Kotlova EA, Bos'ko IL, Egorov VV. Sravneniye klinicheskogo efekta primeneniya Flenoksa i Kleksana v profilaktike venoznogo trombo-jembolizma pri operacijah po povodu raka shhitovid-noj zhelezy. Medicina neotloznyh sostojanij. 2013;5(52):136–8. (In Russian)

**Влияние низкомолекулярных гепаринов на иммунную систему хирургических больных**

<sup>1</sup> Буднюк А. А., <sup>1</sup> Мясковская И. В., <sup>1</sup> Вододюк Р. Ю., <sup>2</sup> Пустовойт П. И., <sup>1</sup> Николаев В. О.

<sup>1</sup> Одесский национальный медицинский университет

<sup>2</sup> Одесская областная клиническая больница

**Вступление.** Венозные тромбозмболические осложнения являются потенциально опасными для жизни больных, которые перенесли хирургическое вмешательство.

**Цель работы.** Изучить безопасность тромбопрофилактики эноксапарином путем исследования влияния эноксапарина натрия (Фленокс ПАТ “Фармак”) на иммунную систему больных, которым выполнена лапароскопическая холецистэктомия.

**Материалы и методы.** Группа исследования ( $n = 15$ ) – больные, которым профилактика венозных тромбозмболических осложнений проводилась эноксапарином натрия (Фленокс ПАТ “Фармак”). Исследование иммунограммы у пациентов с калькулезным холециститом проводилось перед оперативным вмешательством и через двое суток послеоперационного периода после назначения эноксапарина.

**Результаты и обсуждения.** При исследовании группы (Фленокс) значения анализируемых показателей не выходили за пределы нормы.

**Выводы.** Установлено, что эноксапарин натрия (Фленокс ПАТ “Фармак”) не влияет на показатели иммунной системы. В связи с вышеуказанным данный препарат можно считать безопасным и эффективным для тромбопрофилактики у пациентов с риском венозного тромбозмболизма.

**Ключевые слова:** холецистит, тромбопрофилактика, эноксапарин, безопасность, иммунитет

**Influence of low molecular weight heparins on immune system of surgical patients**

<sup>1</sup> Budnyuk O. O., <sup>1</sup> Miastkivska I. V., <sup>1</sup> Vododyuk R. Y., <sup>2</sup> Pustovoyt P. I., <sup>1</sup> Nikolaev V. O.

<sup>1</sup> Odessa National Medical University

<sup>2</sup> Odessa regional clinical hospital

**Abstract.** Venous thromboembolic complications are potentially dangerous complications to life in patients undergoing surgical intervention.

**The aim of the work** is to study the safety of enoxaparin thromboprophylaxis by eliciting the effect of sodium enoxaparin (Flenox) on the immune system of patients undergoing laparoscopic cholecystectomy.

**Materials and methods.** Study group: ( $n = 15$ ) – patients who were treated with enoxaparin sodium (Flenox) for venous thromboembolic complications. Study of immunograms in patients with calculous cholecystitis was performed before surgery and after two days in post-operative period after appointment of enoxaparin.

**Results and discussion.** In the study group (Flenox), the values of the studied rates did not go beyond the norm.

**Conclusions.** It was established that sodium enoxaparin (Flenox) does not affect the immune system's rates. In connection with the above mentioned, this medicine can be considered safe and effective for thromboprophylaxis in patients at risk of venous thromboembolism.

**Key words:** cholecystitis, thromboprophylaxis, enoxaparin, safety, immunity.