

ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЕЙ ЦИТОКИНОВ В КРОВИ ПРИ РАЗВИТИИ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ НА ПЕЧЕНИ

Плеханов А.Н.^{*}, Чикотеев С.П., Товаршинов А.И.^{*},
Соболева Н.И.^{*}

^{}Бурятский филиал Научного центра реконструктивной и восстановительной хирургии ВСНЦ СО РАМН;
Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии ВСНЦ СО РАМН*

Резюме. Исследование проведено у больных с объемными образованиями печени. Острая печеночная недостаточность инициировалась резекцией печени. У больных с объемными образованиями печени в послеоперационном периоде отмечается повышение уровня основных провоспалительных цитокинов в сыворотке крови. Содержание в крови IL-1 β и IL-6 находится в прямой зависимости от интраоперационных факторов (объем резекции, длительность пережатия гепатодуоденальной связки, объем кровопотери), что может быть использовано в плане прогноза заболевания и оперативного лечения. Определение уровня интерлейкинов 1 β и 6 является диагностическим показателем повреждения печени и может использоваться для оценки выраженности пострезекционной печеночной недостаточности.

Ключевые слова: печень, резекция, цитокины, печеночная недостаточность.

Plekhanov A.N., Chikoteev S.P., Tovarshinov F.I., Soboleva N.I.

CHANGES OF BLOOD CYTOKINE LEVELS IN THE COURSE OF DEVELOPING LIVER INSUFFICIENCY AFTER HEPATIC SURGERY

Abstract. The study was carried out in the patients with bulky masses in the liver. Acute hepatic failure was initiated by resection of the liver. In the patients with bulky masses in the liver, increased serum levels of the common cytokines were detected during postoperative period. The blood contents of IL-1 β and IL-6 are directly dependent on the surgery-related factors (extent of resection, duration of hepatoduodenal ligation, blood loss volume), that may be employed for prediction of disease course and planning surgical treatment. Determination of a level IL-1 β and IL-6 levels is a diagnostic index of liver damage, and it may be used for evaluation of the post-resection hepatic failure. (*Med. Immunol.*, 2006, vol.8, № 1, pp 61-66)

Введение

Бурный прогресс в хирургии печени в последние годы [7] привел как к росту числа операций на этом органе, так и к увеличению количества послеоперационных осложнений, в том числе и печеночной недостаточности [4]. Патогенетические механизмы этих осложнений до конца не выяснены. Особое значение в последние годы придается изучению роли

цитокинов - одному из важных патогенетических звеньев патологического процесса.

В настоящее время известно более 100 различных представителей этих биологически активных веществ, что определяет с одной стороны их специфичность, с другой - многофункциональность [1].

В литературе имеются лишь единичные сообщения об исследовании продукции цитокинов в процессе хирургических вмешательств на печени [10], что может иметь принципиально важное значение в прогнозе развития послеоперационных осложнений и их коррекции.

Несмотря на многочисленные исследования, посвященные изучению механизмов развития недостаточности печени, роль цитокинов до конца не выяснена. Кроме того, остается не выясненным вопрос о

Адрес для переписки:

670001 Республика Бурятия,
г. Улан-Удэ, Дом Правительства 1,
Министерство здравоохранения РБ,
главному хирургу Плеханову А.Н.
Тел.: (3012) 55-11-61, 21-32-21.
E-mail: plekhanov.a@mail.ru

влиянии цитокинов на развитие осложнений при операциях на печени.

Цель исследования - определить содержание цитокинов, в частности IL-1 β и IL-6 в сыворотке крови больных с объемными образованиями печени и их значимость в патогенезе различных послеоперационных осложнений на печени.

Материалы и методы

Исследование проведено у 28 больных с объемными образованиями печени (ООП) (13 мужчин и 15 женщин) в возрасте от 17 до 67 лет. Все больные были разделены на 2 группы в зависимости от характера заболевания и выполненного объема оперативного вмешательства. Первую - составили 19 больных с опухолями печени доброкачественной и злокачественной природы, которым выполнены резекции печени различного объема. Вторую – 9 пациентов, которым выполнены иссечение непаразитарных кист печени. В контрольную группу включили 10 здоровых пациентов для определения нормальных значений IL-1 β и IL-6 в сыворотке крови.

Диагноз у больных был установлен при помощи инструментальных методов исследования (КТ, УЗИ, доплерография, ангиография, морфологическая верификация пункционных биоптатов печени, выполненная у ряда больных). Функциональное состояние печени оценивали на основании биохимических тестов. Исследование проводили одновременно с использованием стандартного набора реактивов фирмы «Beckman» на анализаторе «Синхрон-5» («Beckman, США»). Иммуноферментным методом определяли в сыворотке крови концентрацию цитокинов: IL-1 β и IL-6.

Результаты оценивали с помощью критерия t-Стьюдента. Различия считались статистически достоверными при $t > 2,0$, т.е. с уровнем значимости $p < 0,05$ (95% точности).

Результаты

В таблице 1 приведены показатели цитокинов больных с объемными образованиями печени (ООП).

В результате статистической обработки полученных данных установлено, что показатели цитокинов

в сыворотке крови в изучаемых группах больных достоверно не различались и не зависели от пола и возраста пациентов ($p > 0,05$). Отсутствовала также достоверная зависимость IL-1 β и IL-6 от группы контроля.

Интерес представляло исследование концентрации цитокинов в процессе того или иного оперативного вмешательства.

При изучении содержания IL-1 β и IL-6 в группах были получены следующие результаты (рис.1, 2).

Так, в первой группе отмечалось достоверное повышение IL-1 β по сравнению со второй группой и контролем ($p_F = 0,03$). Показатели IL-1 β составили до и после операции: в первой группе $54,4 \pm 10,4$ и $102,6 \pm 22,08$ пкг/мл, во второй - $39,3 \pm 7,8$ и $35,9 \pm 6,4$ пкг/мл, соответственно. Достоверные различия между показателями IL-1 β во второй и контрольной группах отсутствовали ($p_F = 0,15$). Концентрация IL-1 β была повышенной после операции в первой группе у 13 (68,4%) больных, во второй у 2 (22,2%) пациентов. Уровень IL-1 β имел положительную корреляцию с концентрацией щелочной фосфатазы ($r = 0,18$) и аланинаминотрансферазы ($r = 0,20$). Существующая зависимость между показателями IL-1 и уровнем щелочной фосфатазы, с одной стороны, может свидетельствовать о выраженности холестатического синдрома, с другой стороны, о выраженности регенерации печеночной паренхимы при ее повреждениях. Корреляция между IL-1 β и активностью аминотрансфераз указывает на степень повреждения клеток, т.е на активность патологического процесса в печени и выраженность воспалительного синдрома в ней. Это может иметь важное значение как в выборе лечебной тактики, так и в прогнозе заболевания.

Аналогичные изменения отмечены при исследовании содержания IL-6 в группах (рис.3, 4).

В послеоперационном периоде у больных первой группы отмечено повышение IL-6. Показатели его до и после операции составили, соответственно, $4,52 \pm 1,4$ и $12,1 \pm 4,3$ пкг/мл ($p_F = 0,01$). Также отмечена определенная тенденция к повышению уровня IL-6 у больных второй группы, однако показатели IL-6 до и после операции у этих больных оказались статистически не достоверны ($p_F = 0,12$). Концентрация IL-6 оказалась повышенной

Табл. 1. СОДЕРЖАНИЕ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ С ОБЪЕМНЫМИ ОБРАЗОВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ

Исследуемые цитокины	Группы обследованных больных		
	Первая (n=19)	Вторая (n= 9)	Контрольная (n=10)
IL-1 β (пкг/мл)	$54,4 \pm 10,4$	$39,3 \pm 7,8$	$50 \pm 9,8$
IL-6 (пкг/мл)	$4,52 \pm 1,4$	$5,03 \pm 1,6$	$5 \pm 1,2$

Примечание: * $p > 0,05$ между группами

у 15 (78,9%) больных первой группы и у 2 (22,2%) больных второй группы. Кроме того, имелась положительная корреляция между уровнем общего билирубина в сыворотке крови и показателями IL-6 ($r=0,32$), прямого билирубина ($r=0,22$), холинэстеразы ($r=0,14$). Поэтому существующая зависимость между уровнем IL-6 и показателями билирубина указывает на значимость определения этой группы цитокинов, как маркеров холестаза. С другой стороны, корреляционная зависимость между уровнем холинэстеразы и показателями IL-6 свидетельствует о снижении метаболической функции печени и является наиболее ранним маркером гепатодепрессии, в то время как показатели общего белка и альбуминов в сыворотке крови достоверно не изменялись.

Наблюдая динамику изменений уровня цитокинов в процессе оперативного вмешательства, нам представилось важным и интересным узнать, какие факторы оказывают влияние на изменение их кон-

центрации в сыворотке крови. С этой целью была изучена зависимость между интраоперационными данными (объем операции, объемы кровопотери и гемотрансфузии, длительность пережатия гепатодуоденальной связки, продолжительность интраоперационной гипотонии).

В таблице 2 приведены данные зависимости содержания цитокинов при различных объемах резекции печени.

В результате однофакторного анализа было отмечено, что независимо от объема резекции печени концентрация IL-1 β и IL-6 в послеоперационный период была повышенной. Тем не менее, при исследовании IL-1 β достоверные различия были отмечены лишь между правосторонней и левосторонней гемигепатэктомиями ($p=0,002$). При исследовании IL-6 различия были не значимыми.

В таблице 3 приведены данные о взаимоотношении концентрации интерлейкинов и объема кровопотери.

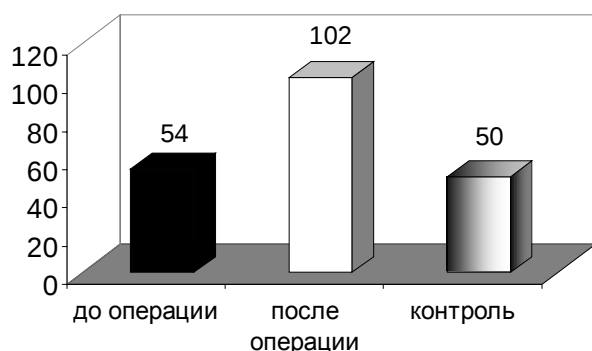


Рис. 1 Динамика уровня IL-1 (пг/мл) в сыворотке крови больных первой группы

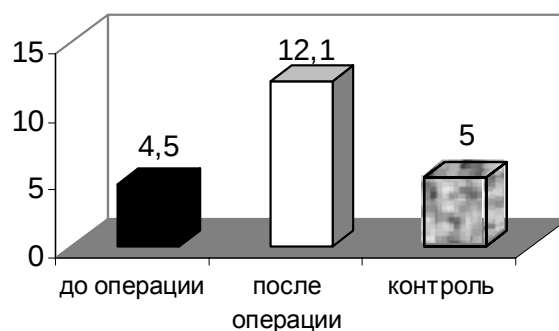


Рис. 3 Динамика уровня IL-6 (пг/мл) в сыворотке крови больных первой группы

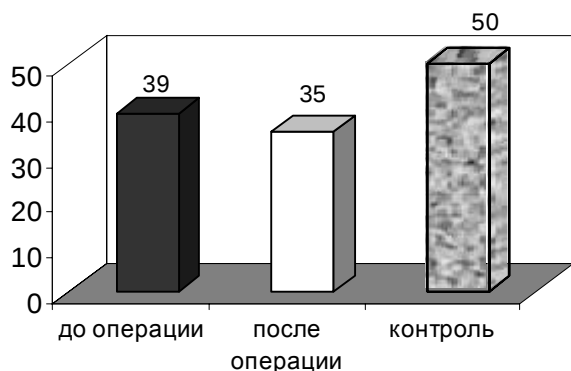


Рис. 2 Динамика уровня IL-1 (пг/мл) в сыворотке крови больных второй группы

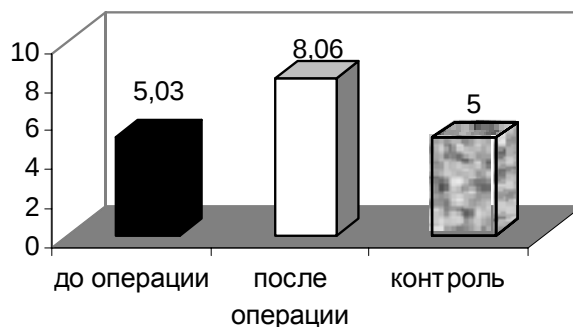


Рис. 4 Динамика уровня IL-6 (пг/мл) в сыворотке крови больных второй группы

Как видно из приведенных в таблице данных, с увеличением объема кровопотери во время операции концентрация IL-1 β и IL-6 в сыворотке крови возрастает.

Следствием интраоперационной кровопотери является проводимая гемотрансфузионная терапия. В таблице 4 приведены данные о зависимости концентрации цитокинов в крови и объеме гемотрансфузии.

Не было отмечено различий между объемом интраоперационной гемотрансфузии и содержанием интерлейкинов в сыворотке крови.

У большинства больных для уменьшения кровопотери во время операции пережимали печеночно-двенадцатиперстную связку. Время выключения печени из кровообращения колебалось от 4 до 18 мин. Вопрос о допустимых сроках пережатия гепатодуоденальной связки нашел свое отражение в многочисленных экспериментальных и клинических наблюдениях.

Зависимость между изменениями уровня цитокинов и длительностью выключения печени из кровообращения представлена в табл. 5.

Из таблицы видно, что с увеличением времени выключения печени из кровообращения увеличивается концентрация IL-1 β , при этом уровень IL-6 достоверно не изменялся.

На различных этапах резекции печени произведен анализ состояния центральной гемодинамики

(включая момент мобилизации печени, выключения ее из кровообращения и собственном этапе резекции). У наблюдаемых пациентов показатели центральной гемодинамики по данным анестезиологических карт не страдали. Поэтому исследование зависимости между концентрацией цитокинов в крови и параметрами центральной гемодинамики мы посчитали нецелесообразным.

Динамическое исследование за концентрацией IL-6 в послеоперационном периоде показало, что уже на 2-ые сутки содержание IL-6 достоверно повышалось относительно нормы, прогрессивно снижаясь к 11-м суткам (рис. 5).

Концентрация IL-1 также повышалась в раннем послеоперационном периоде, продолжая оставаться увеличенной до 11-х суток эксперимента (рис.6).

Обсуждение

Проведенное исследование показало, что у больных с объемными образованиями печени в послеоперационном периоде отмечается повышение уровня основных провоспалительных цитокинов в сыворотке крови (у 70-80% больных - после резекции печени, у 20-25% - после иссечения кист). Это свидетельствует об активации иммунокомпетентного комплекса (макрофагов, Т-лимфоцитов).

По данным литературы IL-1 аутокринно потенцирует секрецию IL-6 в макрофагах. Динамика на-

Табл. 2. ЗАВИСИМОСТЬ КОНЦЕНТРАЦИИ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ 1 β И 6 В СЫВОРOTКЕ КРОВИ ОТ ОБЪЕМА РЕЗЕКЦИИ ПЕЧЕНИ

Объем операции	n	Концентрация интерлейкинов	
		IL-1 β (пкг/мл)	IL-6 (пкг/мл)
Правосторонняя и расширенная правосторонняя гемигепатэктомия	9	111,4 $\pm$ 18,18*	8,7 $\pm$ 3,1
Левосторонняя гемигепатэктомия	6	57,4 $\pm$ 10,5	12,8 $\pm$ 3,7
Атипичные резекции	14	78,2 $\pm$ 16,7	12,2 $\pm$ 4,5

Примечание. Достоверность различий: * $p < 0,05$ по сравнению с левосторонней гемигепатэктомией.

Табл. 3. ЗАВИСИМОСТЬ КОНЦЕНТРАЦИИ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ 1 β И 6 В СЫВОРOTКЕ КРОВИ ОТ ОБЪЕМА КРОВОПОТЕРИ

Объем кровопотери	n	Концентрация интерлейкинов	
		IL-1 β (пкг/мл)	IL-6 (пкг/ мл)
минимальный (до 500) (494 $\pm$ 103 мл)	16	48,8 $\pm$ 9,7*	6,2 $\pm$ 1,3*
средний (500-1000) (993 $\pm$ 253 мл)	8	56,7 $\pm$ 10,2**	9,4 $\pm$ 2,4
большой (более 1000) (8000 $\pm$ 1060 мл)	5	102,2 $\pm$ 16,02	13,6 $\pm$ 3,2

Примечание. Достоверность различий: * $p < 0,05$ минимальный по сравнению большим; ** $p < 0,05$ средний по сравнению с большим.

Табл. 4. ЗАВИСИМОСТЬ КОНЦЕНТРАЦИИ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ 1 β И 6 ОТ ОБЪЕМА ГЕМОТРАНСФУЗИИ В СЫВОРOTКЕ КРОВИ

Объем гемотрансфузии	n	Концентрация интерлейкинов	
		IL-1 β (пкг/мл)	IL-6 (пкг/ мл)
Малый 500 мл.(460 $\pm$ 92 мл)	8	58,8 $\pm$ 10,7*	7,2 $\pm$ 1,4 *
Средний 500 - 1000 (939 $\pm$ 151 мл)	12	96,7 $\pm$ 14,1***	9,6 $\pm$ 3,7***
Значительный более 1000 (4600 $\pm$ 1236 мл)	5	76,2 $\pm$ 12,1**	12,3 $\pm$ 4,4 **

Примечание. Отсутствие достоверности: * $p > 0,05$ малый по сравнению со средним; ** $p > 0,05$ малый по сравнению со значительным; *** $p > 0,05$ средний по сравнению со значительным

Табл. 5. ЗАВИСИМОСТЬ КОНЦЕНТРАЦИИ ЦИТОКИНОВ В КРОВИ ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ВЫКЛЮЧЕНИЯ ПЕЧЕНИ ИЗ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Время пережатия связки	n	Концентрация интерлейкинов	
		IL-1 β (пкг/мл)	IL-6 (пкг/мл)
До 5 мин.	6	49,1 $\pm$ 9,7*	6,3 $\pm$ 1,4
5-10 мин.	8	67,7 $\pm$ 12,7	7,7 $\pm$ 2,1
Более 10 мин.	5	110,2 $\pm$ 17,1	10,4 $\pm$ 3,4

Примечание: * $p < 0,05$ до 5 мин по сравнению с более 10 мин.

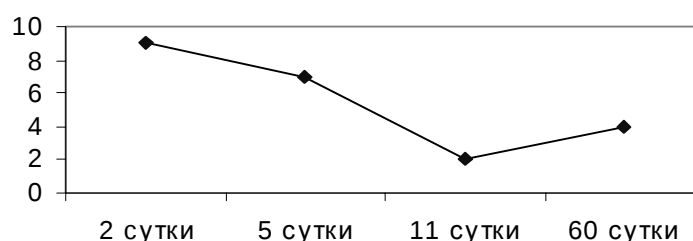


Рис. 5 Динамика уровня IL-6 (пкг/мл) после гемигепатэктомии.

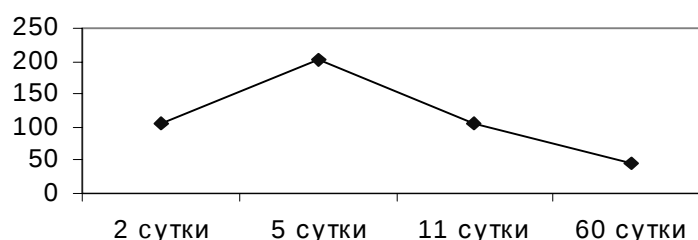


Рис. 6 Динамика уровня IL-1 (пкг/мл) после гемигепатэктомии

копления в крови последнего отстает от IL-1 [1]. Этим можно объяснить отсутствие видимых изменений концентрации IL-6 при различных объемах резекции печени.

Ранее нами было показано, что объем кровопотери при резекции печени и длительность пережатия гепатодуоденальной связки является неблагоприятным признаком развития послеоперационной печеночной недостаточности [2]. Поэтому считаем, что повышенное содержание указанных цитокинов в сыворотке крови является как одним из показателей повреждения паренхимы печени, так и одной из наиболее частых причин неудач после резекции печени.

В клинической практике многие хирурги эмпирически ограничивают период пережатия 15-20 мин [8]. В то же время данные ряда авторов, опубликованные в последние годы, свидетельствуют о возможности безопасного пережатия гепатодуоденаль-

ной связки непрерывно в течение 1 часа [5] или до 2 часов при прерывном пережатии [6]. Исследования, проведенные в клинике показали зависимость уровня цитокинов крови от длительности пережатия гепатодуоденальной связки.

Нередко технические сложности во время операции, обширный объем резецируемой части печени, нарушения в свертывающей системе крови и т.д. приводят к возникновению интраоперационного кровотечения. Массивная интраоперационная кровопотеря приводит к гипоксическому повреждению гепатоцитов оставшейся части печени, снижает защитный потенциал организма, сопротивляемость к инфекциям, что и является пусковым моментом в развитии печеночной недостаточности. Кроме того, значительная кровопотеря во время операции увеличивает нагрузку на печень, которая снижает ее функциональную и регенеративную способность, что усугубляет повреждение печени [5].

С учетом оценки вышеуказанных факторов и повышенного содержания цитокинов в крови можно предположить, что проявления развивающихся осложнений в послеоперационном периоде, а также общих симптомов, таких как колебания температуры, слабость, вялость, потливость, снижение аппетита и др. находятся под контролем цитокинов. На наш взгляд, основным вкладом исследуемых цитокинов в патогенез операционной травмы печени является индукция синтеза острофазовых белков печени. В предыдущих исследованиях была показана корреляция пиковых уровней IL-6 со степенью повреждения ткани печени [3, 9].

Содержание в крови IL-1 β и IL-6 находится в прямой зависимости от интраоперационных факторов (объем резекции, длительность пережатия гепатодуоденальной связки, объем кровопотери), что может быть использовано в плане прогноза заболевания и оперативного лечения.

Количественное определение уровня IL-1 β и IL-6 является диагностическим показателем повреждения печени и может использоваться для оценки выраженности пострезекционной печеночной недостаточности.

Список литературы

1. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю. Иммунология воспаления: роль цитокинов // Мед. иммунология.- 2001.- Т.3.- №3.- С.361-368.
2. Чикотеев С.П., Корнилов Н.Г., Плеханов А.Н. Интраоперационные критерии прогноза острой печеночной недостаточности при резекциях печени // Бюлл. СО РАМН.- 2001.- №2.- С. 29-33.
3. Baxevanis C.N., Papilas K., Dedoussis G.V. Abnormal cytokine serum levels correlate with impaired cellular immune responses after surgery // Clin. Immunol. Immunopathol.- 1994.-Vol. 71.-P. 82-88.
4. Cole D.J., Ferguson C.M. Complication of hepatic resection for colorectal carcinoma metastasis // Am. J. Surg.- 1992.- Vol. 58.- P.88-91.
5. Delva E., Camus Y., Hannoun L. Vascular occlusions for liver resections. Operative management and tolerance to hepatic ischemia 142 cases // Ann. Surg. – 1989. – Vol. 209. – P.211.
6. Elias D., Cavalcanti A., de Baere T. Long-term oncological results of hepatectomy performed after selective portal embolization // Ann. Chir. – 1999. – Vol.53.- №7. – P. 559-564.
7. Fan S.T., Lai E.C., Lo C.M. Hepatectomy with an ultrasonic dissector for hepatocellular carcinoma // Br. J. Surg.- 1996.- Vol. 83.- P.117-120.
8. Lui W.Y., Chiu S.T., Chiu J.H. Evaluation of a simplified staging system for prognosis of hepatocellular carcinoma // J. Formos Med. Assoc. – 1999. – Vol.98.- N4. – P. 248-253.
9. Ohzato H., Yoshizaki K., Nishimoto N. Development and new indicator of interleukin-6 and C-reactive protein after surgery // Surgery.- 1988.- № 8.- P. 409-414.
10. Sasada K., Miyazaki M., Nakagawa K. Augmented enhancement of *in vitro* production of inflammatory cytokines in peripheral blood mononuclear cells in patients undergoing simultaneous resection of the liver and gastrointestinal tract // Crit. Care Med.- 1999.- Vol 27.- № 5. – P.361-375.

поступила в редакцию 25.07.2005

отправлена на доработку 30.09.2005

принята к печати 06.10.2005