

ХАРАКТЕР ИЗМЕНЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 В КРОВИ И ЖЕЛЧИ У БОЛЬНЫХ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ ПОСЛЕ ЖЕЛЧЕСОРБЦИИ

Арипова Н.У., Матмуратов С.К., Бабаджанов Ж.К.

QONDA VA SAFRODA INTERLEYKIN-6 KONTSENTRATSIYASINING O'ZGARISHI TABIATI SAFRO SO'RILGANIDAN KEYIN OBSTRUKTIV SARIQLIK BILAN OG'RIGAN BEMORLAR

Арипова Н.У., Матмуратов С.К., Бабаджанов Ж.К.

THE CHANGES IN THE CONCENTRATION OF INTERLEUKIN-6 IN BLOOD AND BILE IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE JAUNDICE AFTER BILE SORPTION

Aripova N.U., Matmuratov S.K., Babadjanov J.K

Научный центр хирургии печени и желчевыводящих путей

Maqsad: saraton natijasida kelib chiqqan mexanik sariqlik bilan og'rigan bemorlarda safro sorbsiyasidan foydalanish safroda va qonda IL-6 kontsentratsiyasining o'zgarishiga ta'sirini o'rganish. **Material va usullar:** shish genezisi bo'lgan 84 bemor kuzatuvda edi. 1-guruh 41 kishidan iborat bo'lib, 2-chi - 43 nafar bemor, ularda teri orqali transhepatik xolangiostomiya qo'llanilgandan so'ng, yangi mahalliy enterosorbent Lignov yordamida safro so'rinishi amalga oshirildi. **Natijalar:** bemorlarning birinchi guruhida qon zardobida teri jigar orqali xolangiostoma qo'llashdan oldin IL-6 kontsentratsiyasi odatdagidan yuqori bo'lib, o'rtacha $152,65 \pm 16,3$ pg/ml ni tashkil qildi. Safroda teri jigar orqali xolangiostoma qo'llanilgandan so'ng darhol bu ko'rsatkich o'rtacha $68,58 \pm 7,24$ pg/ml ni tashkil etdi. Kuzatuv oxirida qondagi IL-6 darajasining boshlang'ichga nisbatan pasayishi 64,4%, safroda esa 54,3% ($P < 0,01$). Ikkinchi guruh bemorlarda, teri jigar orqali xolangiostoma qo'llanilgandan so'ng, qon zardobida IL-6 kontsentratsiyasi o'rtacha $151,52 \pm 14,2$ pg/ml, safroda - $67,43 \pm 9,14$ pg/ml ni tashkil etdi. **Xulosa:** safro sorbsiyasidan foydalanish mexanik sariqlik bilan asoratlangan biliopankreatoduodenal zonadagi o'simta bilan og'rigan bemorlarda yallig'lanish jarayonlari kaskadini keltirib chiqaradigan yallig'lanishli sitokin IL-6 ning qon va safro tarkibidagi miqdorini kamaytirishga yordam beradi.

Kalit so'zlar: biliopankreatoduodenal zonaning o'smalari, obstruktiv sariqlik, endotoksemiya, teri orqali transhepatik xolangiostomiya, interleykin-6, safro so'rinishi.

Objective: The study of the effect of the bile sorption on the change in the concentration of IL-6 in the blood and bile in patients with malignant mechanical jaundice. **Material and methods:** The 84 patients with malignant mechanical jaundice were studied. Patients are divided into two groups. The first group consisted of 41 patients. The second group consisted of 43 patients in whom, after the percutaneous transhepatic cholangiostomy, was performed bilesorption using the new domestic enterosorbent Lignova. The level of IL-6 in serum and bile was determined by the ELISA method (set of production Vector-Best, Novosibirsk, Russia). **Results:** In the first group of patients, the concentration of IL-6 before the percutaneous transhepatic cholangiostomy in the serum was higher than normal, averaging 152.65 ± 16.3 pg/ml. Immediately after the percutaneous transhepatic cholangiostomy in bile, this indicator was on average 68.58 ± 7.24 pg/ml. At the end of the observation, the level of IL-6 decreased in the blood compared to baseline -64.4%, and in bile 54.3% ($P < 0.001$). In the second group of patients, after the percutaneous transhepatic cholangiostomy, the concentration of IL-6 in the serum averaged 151.52 ± 14.2 pg/ml, and in bile - 67.43 ± 9.14 pg/ml. Initially, a high concentration of IL-6 in blood and bile after perform of bile sorption decreased, respectively, by 75.7% (36.81 ± 4.4 pg/ml) and 73.9% (17.57 ± 2.2 pg/ml) from the initial level. Inclusion in the medical complex of bile sorption significantly changed the concentration of IL-6 in the blood serum ($P < 0.01$) and bile. **Conclusion:** The use of bile sorption contributes to a decrease of proinflammatory cytokine IL-6 in the blood and bile as an inducer of endogenous intoxication and a cascade of inflammatory processes in patients with biliopancreatoduodenal zone tumors complicated by mechanical jaundice.

Key words: biliopancreatoduodenal zone tumors, mechanical jaundice, endotoxemia, percutaneous transhepatic cholangiostomy, interleukin-6, bilesorption.

Механическая желтуха (МЖ) относится к наиболее тяжелым осложнениям заболеваний билиарной системы. Клинические проявления и морфофункциональные изменения в печени при МЖ зависят от степени и продолжительности нарушений проходимости магистральных желчных путей. Сохраняющаяся тенденция к возрастанию частоты заболеваний билиопанкреатодуоденальной зоны (БПДЗ), осложняющихся холестаазом, высокие показатели летальности больных МЖ диктуют необходимость тщательного изучения всех аспектов этой формы хирургической патологии [1].

Ведущими звеньями патогенеза МЖ и холангита являются нарушение энтерогепатической циркуляции желчных кислот, транслокация кишечной микрофлоры в кровеносное русло, эндогенная ин-

токсикация, развитие вторичного иммунодефицита и гипоксически-дистрофические изменения в гепатоцитах, приводящих в итоге к развитию печеночной и полиорганной недостаточности. Согласно современным представлениям, при МЖ имеет место дисбаланс в иммунной системе: угнетение клеточного и активация гуморального звена иммунитета (Ступин В.И. и др., 2008). Определяется абсолютная лимфопения, снижение уровня интерлейкина-2, повышение уровня В-лимфоцитов, Т-супрессоров, иммуноглобулинов, циркулирующих иммунных комплексов, интерлейкина-6 (ИЛ-6). Необходимо отметить, что само оперативное вмешательство индуцирует иммунодефицитное состояние в организме, которое чаще всего проявляется формировани-

ем гнойно-септических осложнений. У пациентов с МЖ и желчной гипертензией при оперативном вмешательстве усугубляются также дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов и эндогенная интоксикация. Это проявляется резким ростом концентраций интерлейкинов-6 и -10 [3,8,10]. Экспериментальные [2,4,7] и клинические [8,11] исследования выявили повышение уровня ИЛ-6 в плазме крови и других цитокинов при МЖ. По некоторым данным, у больных с опухолями комбинация стойкого увеличения цитокинов и удлиненной острой фазы ответа ассоциируется со снижением протеиновой калории, приводящим к хирургическим осложнениям и смерти [5,6]. Возникновение эндотоксемии, бактериальная транслокация, депрессия клеточного иммунитета, активация различных цитокинов, таких как ИЛ-6 при МЖ, представляют собой ответную реакцию на системный воспалительный эффект [8,10]. Определение уровня цитокина (ИЛ-6) в биологических жидкостях при первичном раке общего желчного протока является основным маркером в диагностике и определении активности опухолевого процесса, а также эндогенной интоксикации [4,9,11].

Цель исследования

Изучение влияния желчесорбции на динамику концентрации ИЛ-6 в крови и желчи у больных МЖ опухолевого генеза.

Материал и методы

Под наблюдением были 84 больных МЖ опухолевого генеза, которых разделили на две группы. Длительность желтушного периода к моменту поступления в стационар составила в среднем $28,7 \pm 2,18$ дня. У 6 (14,6%) больных продолжительность холестаза достигала 15 дней, у 10 (24,4%) – от 15 до 30 дней, у 25 (61,0%) – более 1-го месяца.

1-ю группу составил 41 больной в возрасте от 33 до 84 лет ($62,8 \pm 2,14$ года), из них 26 (63,4%) мужчин и 15 (36,6%) женщин. Концентрацию ИЛ-6 в крови и желчи у пациентов определяли в динамике после наложения чрескожной чреспеченочной холангиостомии (ЧЧХС). Причиной МЖ у 25 (61,0%) больных была опухоль головки поджелудочной железы, у 10 (24,4%) – опухоль ворот печени, у 2 (4,9%) – опухоль терминального отдела холедоха, у 4 (9,8%) – рак фатерова сосочка.

Во 2-ю группу включены 43 больных МЖ опухолевого генеза, у которых после наложения ЧЧХС выполнялось желчесорбция. Возраст больных – от 19 до 84 лет, в среднем $55,5 \pm 2,30$ года. Мужчин было 28, женщин – 15. У 19 (44,2%) обследованных причиной МЖ была опухоль общего печеночного протока. У 17 (39,5%) больных холестаза был обусловлен опухолью головки поджелудочной железы, у 4 (9,3%) – опухолью большого дуоденального сосочка (БДС), у 3 (7,0%) – опухолью терминального отдела холедоха (ТОХ). Концентрации билирубина в крови и желчи определяли по стандартным методам. Уровень ИЛ-6 в сыворотке крови и желчи определяли иммуноферментным методом (набор производства Вектор-Best, Новосибирск, Россия).

Всем больным независимо от локализации опухолевого процесса выполнялась ЧЧХС. Больных 2-й группы желчесорбцию проводили с помощью нового отечественного энтеросорбента Лигнова. Лигнова – природный энтеросорбент, состоящий из продуктов гидролиза компонентов хлопкового волокна полимера лигнина, структурными элементами которого являются производные фенилпропана и гидроцеллюлозы. Сорбирующая способность Лигнова в отношении ИЛ-6 составляла 12,35%.

Отделяемую по ЧЧХС трубке желчь собирали в обычные герметично закрытые стерильные флаконы, добавляли сорбент Лигнова в соотношении 1:10. Продолжительность желчесорбции – 1 час. После этого желчь давали больным принять внутрь. Таким образом выполнялась желчесорбция.

Результаты

У больных 1-й группы содержание общего билирубина в крови варьировало от 78,3 до 334,2 мкмоль/л, составляя в среднем $187,5 \pm 5,9$ мкмоль/л. Средняя концентрация прямого билирубина составила $126,3 \pm 7,6$ мкмоль/л, а непрямого – $61,2 \pm 4,3$ мкмоль/л (рис. 1).

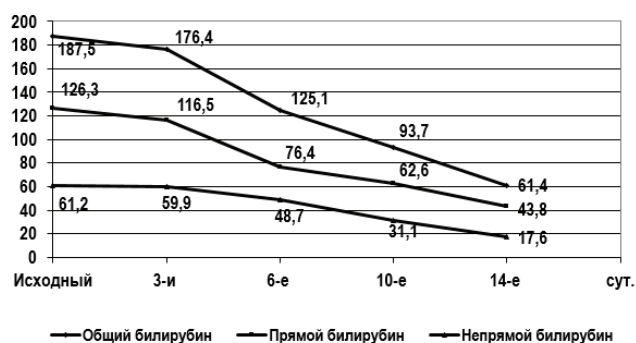


Рис. 1. Уровень билирубина сыворотки у больных 1-й группы.

В раннем периоде после ЧЧХС содержание общего билирубина в сыворотке крови варьировало от 78,3 до 334,2 мкмоль/л, составляя в среднем $187,5 \pm 5,9$ мкмоль/л. Средняя концентрация прямого билирубина составила $126,3 \pm 7,6$ мкмоль/л, а непрямого – $61,2 \pm 4,3$ мкмоль/л. На фоне трансфузионно-инфузионной терапии содержание общего билирубина в сыворотке крови снизилось на 67,2% (рис. 1).

Билирубин является балластным веществом, обладающий при высоком содержании его в сыворотке крови и желчи токсическим действием. На 3-и сутки после декомпрессии желчных протоков концентрация билирубина в желчи по сравнению с исходным уровнем возрастала в 1,3 раза. Такая концентрация билирубина в желчи оставалась без изменений до 6-х суток, среднее значение его составило $61,36 \pm 5,4$ мг%.

В последующие сутки после наложения ЧЧХС отмечалось ускоренное выделение билирубина с желчью. На 10-е сутки содержание его увеличилось в 4,1 раза, среднее значение составило $188,45 \pm 12,3$ мг%. В последующие сутки концентрация билирубина имела тенденцию к снижению в среднем до $92,2 \pm 7,7$ мг% ($p < 0,001$). Концентрация билирубина, обеспе-

чивающих токсичность желчи, до конца наблюдения сохранялись на высоком уровне (табл. 1).

Концентрация ИЛ-6 до наложения ЧЧХС в сыворотке крови была выше нормы, в среднем составляя $152,65 \pm 16,3$ пг/мл. Сразу после наложения

ЧЧХС в желчи этот показатель в среднем был равен $68,58 \pm 7,24$ пг/мл (табл. 2). Высокое содержание ИЛ-6 в сыворотке крови и желчи свидетельствовало о выраженной эндогенной интоксикации организма.

Таблица 1

Показатели биохимического состава желчи в динамике у больных МЖ 1-й группы в период после ЧЧХС

Показатель	Прак. здоров.	После ЧЧХС, сут.				
		1-е	3-и	6-е	10-е	14-е
Билирубин, мг%	$14,5 \pm 0,5$	$45,22 \pm 5,2$	$60,23 \pm 7,3$	$61,36 \pm 5,4$	$188,4 \pm 12,3$	$92,2 \pm 7,7$

Таблица 2

Концентрация ИЛ-6 в биосредах у больных с МЖ 1-й группы до и после ЧЧХС, n=41

ИЛ-6, г/мл	Норма	После ЧЧХС, сут.				
		1-е	3-и	6-е	10-е	14-е
Кровь	0-10	$152,65 \pm 16,3$	$102,34 \pm 11,6$	$112,11 \pm 5,7$	$61,75 \pm 4,3$	$54,21 \pm 6,7$
Желчь	5,4-6,8	$68,58 \pm 7,24$	$56,82 \pm 4,8$	$51,32 \pm 5,24$	$36,29 \pm 6,3$	$31,29 \pm 6,3$

Концентрация ИЛ-6 в начальные сутки после наложения ЧЧХС в сыворотке крови снизилась до 32,9%. В последующие сутки этот показатель оставался практически без изменений, но на 6-е сутки наблюдения отмечалось некоторое уровня ИЛ-6 в крови. В желчи в эти же сроки концентрация ИЛ-6 снизилась на 17,1%. Эти показатели оставались практически без изменений до 6-х суток наблюдения. На 14-е сутки уровень ИЛ-6 в крови по сравнению с исходным показателем составлял 64,4%, а в желчи 54,3% ($p < 0,001$) (табл. 2).

У больных 2-й группы содержание общего билирубина в крови в среднем составило $188,8 \pm 7,2$ мкмоль/л с колебаниями от 78,6 до 336,4 мкмоль/л. Гипербилирубинемия была обусловлена за счет прямой фракции в среднем до $134,3 \pm 6,8$ мкмоль/л, а не прямой до $54,5 \pm 3,3$ мкмоль/л. У 4 больных МЖ длительностью более 40 дней разница концентрации между фракциями билирубина уменьшилась за счет относительного возрастания не прямой фракции, что свидетельствовало о более выраженной печеночной недостаточности. Уровень билирубинемии выше 250,0 мкмоль/л имели 55,8% больных (рис. 2).

После декомпрессии желчных протоков с применением желчесорбции на 3-и сутки содержание общего билирубина в сыворотке крови имело тенденцию к снижению, в среднем составляя $167,5 \pm 5,9$ мкмоль/л. На 6-е сутки уровень общего билирубина

снижился значительно – на 48,8% от исходного. В динамике отмечалось улучшение самочувствия больных, у них уменьшился кожный зуд, появился аппетит. На 14-е сутки желчесорбции концентрация общего билирубина снизилась на 84,2% от исходного уровня (рис. 2).

Состав желчи после желчесорбции характеризовался постепенным увеличением снижением содержания билирубина, особенно через 6 суток наблюдения. Максимум наступил на 14-е сутки (табл. 3).

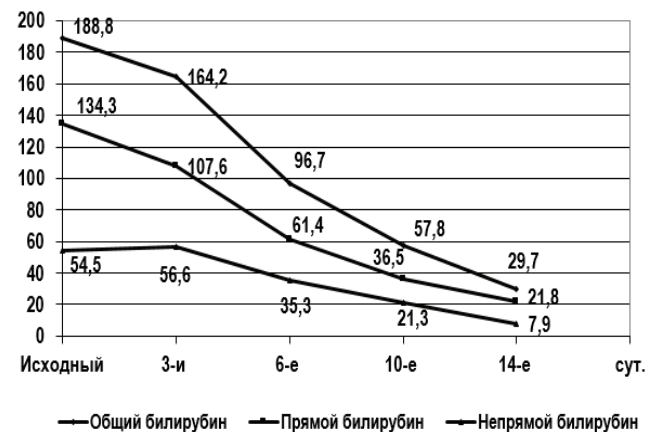


Рис. 2. Уровень билирубина сыворотки у больных 2-й группы.

Таблица 3

Показатели биохимического состава желчи в динамике у больных с МЖ 2-й группы после желчесорбции

Показатель	Прак. здор.	До желчесорбции	После желчесорбции, сут.			
			3-и	6-е	10-е	14-е
Билирубин, мг%	$14,5 \pm 0,5$	$55,1 \pm 6,7$	$71,5 \pm 8,2$	$114,6 \pm 13,6$	$220,5 \pm 24,4$	$47,6 \pm 5,0$

У больных этой группы исходно, после наложения ЧЧХС концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови в среднем составляла $151,52 \pm 14,2$ пг/мл, а в желчи –

$67,43 \pm 9,14$ пг/мл. Включение в лечебный комплекс желчесорбции существенно изменило концентрацию ИЛ-6 в сыворотке кров ($p < 0,01$) и желчи (табл. 4).

Концентрация ИЛ-6 в биосредах у больных с МЖ 2-й группы до и после желчесорбции

ИЛ-6, пг/мл	Норма	До желчесорбции	После желчесорбции, сут.			
			3-и	6-е	10-е	14-е
Кровь	0-10	151,52±14,2	87,62±9,3	79,97±5,3	48,36±5,8	36,81±4,4
Желчь	5,4-6,8	67,43±9,14	41,25±3,21	38,14±4,3	21,64±2,4	17,57±2,2

Исходно высокая концентрация ИЛ-6 в крови и желчи после применения желчесорбции имела тенденцию к снижению, в динамике она снизилась соответственно на 75,7 (36,81±4,4 пг/мл) и 73,9% (17,57±2,2 пг/мл) от исходного уровня (табл. 4).

Обсуждение

Анализ полученных результатов показывает, что при декомпрессии МЖ традиционное лечение не обеспечивает элиминации факторов, вызывающих эндогенную интоксикацию, усиливающую опухолевой рост и воспалительный процесс, что затрудняет подготовку больных с опухолями БПДЗ, осложненными МЖ, ко второму этапу радикального оперативного лечения после наложения ЧЧХС. Проведение желчесорбции с помощью отечественного энтеросорбента Лигнова в качестве сорбента эндогенных продуктов интоксикации, выделяющихся с желчью, способствует устранению печеночной недостаточности, восстановлению основных функций печени и снижению эндотоксикоза. Применение желчесорбции предотвращает развитие печеночно-почечной недостаточности.

Выводы

1. Определение ИЛ-6 в крови и в желчи дает возможность более объективно оценить степень опухолевого процесса и цитокин индуцированной эндогенной интоксикации на ответ проводимых лечебных мероприятий при опухолях билиопанкреатодуоденальной зоны, осложненной МЖ.

2. Применение желчесорбции способствует снижению концентрации провоспалительного цитокина ИЛ-6 в крови и желчи как индуктора эндогенной интоксикации и каскада воспалительных процессов, а также элиминации билирубина из организма у больных с опухолями билиопанкреатодуоденальной зоны, осложненной МЖ.

Литература

1. Насиров М.Я., Гараев Г.Ш., Алекберова С.А. Взаимосвязь содержания цитокинов ИЛ-6 и ФНО-α в крови с биохимическими показателями при экспериментальной механической желтухе // Хирургия Украины. – 2016. – №2. – С. 61-64.
2. Смирнова О.В., Титова Н.М., Манчук В.Т., Елманова Н.Г. Особенности цитокиновой регуляции у больных механической желтухой различного генеза // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №4. – С. 19-26.
3. Bemelmans M.H, Greve J.W., Gouma D.J. Increased concentration of TNF and soluble TNF receptors in biliary obstruction in mice; TNF receptors as prognostic factor for mortality // Gut. – 2016. – Vol. 38. – P. 447-453.
4. Cheon Y.K., Moon J.H., Kim Y.S. et al. Diagnostic utility of interleukin-6 for primary bile duct cancer and changes in serum IL-6 levels following photodynamic therapy // Amer. J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 102, №10. – P. 2164-2170.
5. Diamond T, Dolan S., Thompson R.L., Rowlands B.J. Devel-

opment and reversal of endotoxemia and endotoxin-related death in obstructive jaundice // Surgery. – 2010. – Vol. 108. – P. 370-374.

6. Francisko J., Muntane I.L. Effect of internal biliary drainage on plasma levels of endotoxines, cytokines and C-reactive protein in patients with obstructive jaundice // Wld J. Surg. – 2012. – Vol. 26. – P. 1328-1332.

7. Kanazawa A., Kinoshita H., Hirohashi K. Concentrations of bile and serum endotoxin and serum cytokines after biliary drainage for acute cholangitis // Osaka City Med. J. – 1997. – Vol. 43. – P. 15-27.

8. Kimura F., Miyazaki M., Suwa T. et al. Serum interleukin-6 levels in patients with biliary obstruction // Hepatogastroenterology. – 1999. – Vol. 46. – P. 1613-1617.

9. Peterti R., Meyer-Wyss B., Herzog U., Tondelli P. CA 19-9 has no value as a tumor marker in obstructive jaundice // Schweizerische Medizinische Wochenschrift. J. Suigge Med. – 1999. – Vol. 9, №3. – P. 77-79.

10. Puntis M.C.A., Jiang W.G. Plasma cytokine levels and monocyte activation in patients with obstructive jaundice // J. Gastroenterol. Hepatol. – 1996. – Vol. 11. – P. 7-13.

11. Streez K.L., Luedde T., Manns M.P., Trautwein C. Interleukin 6 and liver regeneration // Gut. – 2000. – Vol. 47. – P. 309-312.

ХАРАКТЕР ИЗМЕНЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 В КРОВИ И ЖЕЛЧИ У БОЛЬНЫХ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ ПОСЛЕ ЖЕЛЧЕСОРБЦИИ

Арипова Н.У., Матмуратов С.К., Бабаджанов Ж.К.

Цель: изучение влияния желчесорбции на динамику концентрации ИЛ-6 в крови и желчи у больных механической желтухой (МЖ) опухолевого генеза. **Материал и методы:** под наблюдением были 84 больных МЖ опухолевого генеза. 1-ю группу составлял 41 человек, 2-ю – 43 больных, у которых, после наложения чрескожной чреспеченочной холангиостомии (ЧЧХС) выполнялось желчесорбция с помощью нового отечественного энтеросорбента Лигнова. **Результаты:** у больных 1-й группы концентрация ИЛ-6 до наложения ЧЧХС в сыворотке крови была выше нормы, в среднем составляла 152,65±16,3 пг/мл. У больных 2-й группы после наложения ЧЧХС концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови в среднем составляла 151,52±14,2 пг/мл, а в желчи – 67,43±9,14 пг/мл. Включение в лечебный комплекс желчесорбции существенно изменило концентрацию ИЛ-6 в сыворотке кров ($P<0,01$) и желчи. **Выводы:** применение желчесорбции способствует снижению концентрации провоспалительного цитокина ИЛ-6 в крови и желчи как индуктора эндогенной интоксикации и каскада воспалительных процессов у больных с опухолями билиопанкреатодуоденальной зоны, осложненной МЖ.

Ключевые слова: опухоли билиопанкреатодуоденальной зоны, механическая желтуха, эндотоксемия, чрескожная чреспеченочная холангиостомия, интерлейкин-6, желчесорбция.