



ДИНАМИКА ЦИТОКИНОВОГО И МИКРОЭЛЕМЕНТНОГО СТАТУСА ПРИ РЕКОНСТРУКТИВНЫХ ОПЕРАЦИЯХ НА ПИЩЕВОДЕ

Пешкова И. В.^{1,2}, Дробязгин Е. А.^{1,2}, Верещагин И. Е.¹, Чикинев Ю. В.^{1,2}, Судовых И. Е.², Блажитко Е. М.¹, Егоров В. А.¹

¹ ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет

² ГБУЗ НСО «Новосибирская государственная областная клиническая больница»

DYNAMICS OF CYTOKINE AND MICROELEMENT STATUS IN RECONSTRUCTIVE OPERATIONS ON THE ESOPHAGUS

Peshkova I. V.^{1,2}, Drobjagzin E. A.^{1,2}, Vereshagin I. E.¹, Chikinev Yu. V.^{1,2}, Sudovikh I. E.², Blagitko E. M.¹, Egorov V. A.¹

¹ Novosibirsk State medical university

² Novosibirsk State regional clinical hospital

Чикинев Юрий Владимирович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной и детской хирургии лечебного факультета; торакальный хирург

Дробязгин Евгений Александрович — д.м.н., профессор кафедры госпитальной и детской хирургии лечебного факультета; врач-эндоскопист, торакальный хирург

Пешкова Инесса Викторовна — д.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии; Врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации

Верещагин Евгений Иванович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФПК и ППВ

Судовых Ирина Евгеньевна — к.м.н., врач-эндоскопист отделения эндоскопии

Блажитко Евгений Михайлович — д.м.н., профессор, кафедра госпитальной и детской хирургии

Егоров Вадим Анатольевич — д.м.н., профессор кафедры общей хирургии

Chikinev Yuri Vladimirovich — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Hospital and Children Surgery; thoracic Surgeon

Drobjagzin Evgeny Aleksandrovich — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Hospital and Children Surgery; Thoracic Surgeon

Peshkova Inessa Viktorovna — Doctor of Medical Sciences, associate professor of the Department of Anesthesiology and Reanimatology; The doctor critical care of the Department of Anesthesiology and Reanimation

Vereshchagin Evgeniy Ivanovich — MD, Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Reanimatology

Sudovych Irina Evgen'evna — Candidate of Medical Sciences, Endoscopist Endoscopy Department

Blagitko Evgeniy Mixailovich — Doctor of Medical sciences

Egorov Vadim Anatol'evich — Doctor of Medical sciences

**Дробязгин
Евгений Александрович**
Drobjagzin Evgeniy A
evgenyidrob@inbox.ru

Резюме

Цель исследования — изучение динамики концентрации цитокинов и некоторых микроэлементов в рамках нутритивной недостаточности и течения операционного стресса в зависимости от нозологии.

Материалы и методы. Проведено определение концентрации цитокинов и микроэлементов в плазме крови у пациентов с доброкачественными стенозирующими заболеваниями пищевода (ахалазия пищевода — 10, рубцовое послеожоговое сужение — 10) до операции, на 1, 3 и 7 сутки послеоперационного периода. Всем пациентам выполнена экстирпация пищевода с эзофагопластикой желудочным стеблем.

Результаты. Выявлены высокие концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-6) в течение всего периоперационного периода. Имеющаяся до операции нутритивная недостаточность у этой категории пациентов привела к дефициту микроэлементов алиментарного характера, в частности недостаточности цинка, нарушениям в балансе микроэлементов (цинк-медь).

Заключение. Причиной нарушений баланса микроэлементов обусловлены алиментарной недостаточностью и повышенной потребностью в микроэлементах за счет особенностей самого заболевания, в частности, наличия рубцового перипроцесса вокруг пищевода. Причиной повышения концентрации цитокинов в предоперационном периоде является вялотекущая воспалительная реакция, связанная с основным заболеванием.

Ключевые слова: доброкачественные заболевания пищевода, энтеральное питание, экстирпация пищевода, микроэлементы, концентрация цитокинов, системная воспалительная реакция

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 145 (9): 65–70

Summary

The aim of the study was to study the dynamics of the concentration of cytokines and certain trace elements within the framework of nutritional insufficiency and the course of operational stress, depending on nosology.

Materials and methods. The concentration of cytokines and microelements in the blood plasma was measured in patients with benign stenosing diseases of the esophagus (achalasia of the esophagus — 10, cicatricial after-burn constriction — 10) before the operation, on the 1st, 3rd and 7th day of the postoperative period. All patients underwent extirpation of the esophagus with esophagoplasty of the gastric stalk.

Results. High concentrations of proinflammatory cytokines (IL-1 β , IL-2, IL-6) were detected throughout the perioperative period. The pre-operative nutritional deficiency in this category of patients led to a deficiency of nutritional elements, in particular, zinc deficiency and micro-nutrient balance disorders (zinc-copper).

Conclusion. The causes of disturbances in the balance of microelements are due to alimentary deficiency and increased demand for trace elements due to the peculiarities of the disease itself, in particular, the presence of scar periprocess around the esophagus. Causes of increased cytokine concentration in the preoperative period is a slow inflammatory reaction associated with the underlying disease.

Key words: benign diseases of esophagus, enteral nutrition, extirpation of esophagus, microelements, cytokines concentration, system inflammatory reaction.

Ekspirimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2017; 145 (9): 65–70

Количество пациентов с доброкачественными стенозирующими заболеваниями пищевода не имеет тенденции к уменьшению. У этой категории пациентов отмечается хроническая нутритивная недостаточность из-за недополучения пищи и течение хронического воспалительного процесса как следствие основного заболевания [1–4].

При этом формируется недостаток витаминов и микроэлементов, который приводит к нарушению репаративных процессов, функционированию многих кофакторов, ферментных и гормональных систем организма. Это в свою очередь приводит к нарушению функции иммунной системы и серьезным послеоперационным осложнениям [2, 4, 5–9].

Все чаще для восстановления перорального приема пищи выполняется эзофагопластика при которой вмешательство производится в нескольких

зонах (шея, средостение, брюшная полость) [1, 10–16].

В раннем послеоперационном периоде тяжесть состояния пациентов помимо объема оперативного вмешательства, обусловлена интоксикацией разного рода медиаторами (провоспалительные цитокины, продукты перекисного окисления липидов, лейкотриены и др.) из-за травматического повреждения большого объема медиастинальной клетчатки при мобилизации пищевода, а также на фоне относительной ишемии перемещаемого трансплантата [2, 3, 5, 9, 17, 18].

В связи с выше изложенным, важным является изучение динамики концентрации цитокинов и некоторых микроэлементов в рамках нутритивной недостаточности и течения операционного стресса в зависимости от нозологии.

Материал и методы исследования

Проведено обследование 20 пациентов с рубцовым послеожоговым сужением пищевода (10) и ахалазией пищевода IV ст. (10), которым выполнена экстирпация пищевода и эзофагогастропластика. Возраст пациентов от 20 до 65 лет. Мужчин было 6, женщин – 14.

Всем пациентам за сутки до операции, на 1, 3 и 7 сутки после операции определяли концентрацию

цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, АИЛ-1 β) и микроэлементов (цинк, медь).

Для определения концентрации цитокинов использовали стандартные наборы реактивов для иммуноферментного анализа интерлейкинов человека ООО «Цитокин» (г. Санкт-Петербург) на анализаторе иммуноферментных реакций «УНИПЛАН-2000», версия 1.10. Концентрацию микроэлементов (цинк,

медь) определяли на атомно-абсорбционном спектрофотометре «Unicam-939» (Англия).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета статистических программ STATISTICA v.7.0 (StatSoft, Inc., США). Значения количественных переменных представлены в виде $M \pm m$ (M – среднее значение показателей в исследуемой группе; m – стандартная ошибка средней). Поскольку нормального распределения в большинстве исследуемого материала не подтверждалось,

использовали непараметрические методы статистики. Для сравнительного анализа количественных показателей между двух групп использовался U-критерий Манна-Уитни. Уровень значимости (максимально допустимая вероятность нулевой гипотезы) был принят равным 5 % ($p < 0,05$). Математическое моделирование было проведено при помощи дискриминантного анализа. Графическое представление результатов осуществлено средствами MS Excel из пакета MS Office 2007 и 2010.

Результаты исследования

Изменения концентрации интерлейкина-1 β , интерлейкина-2, интерлейкина-6, антирецепторного интерлейкина-1 β в сыворотке крови представлено в таблицах 1–4.

Обращает на себя внимание высокое значение и почти трехкратная разница с аналогичным показателем у пациентов с ахалазией пищевода. В послеоперационном периоде уровень ИЛ-1 β закономерно повышается у пациентов обеих групп на фоне операционной травмы. Появление высоких значений ИЛ-1 β к 7-м суткам послеоперационного периода вероятно указывает на активное течение репаративных процессов и продукцию ИЛ-1 β фибробластами для стимуляции синтеза коллагена в обширной зоне оперативного вмешательства.

Среднее значение концентрации ИЛ-2 на 1-е и 3-и сутки послеоперационного периода выше почти в два раза у пациентов рубцовым сужением пищевода, но с учетом большого разброса показателя эти данные не обладают достоверностью ($p > 0,1$).

В послеоперационном периоде динамика ИЛ-6 представлена в виде стабильно высоких цифр, что можно объяснить сложными гормонально-медиаторными механизмами, направленными на регуляцию биосинтеза белков острой фазы и альбумина в условиях течения послеоперационного стресса.

На протяжении всего времени исследования его концентрация интерлейкина 4 у всех пациентов ниже нормативного значения (рисунок 1).

Точки исследования \ Диагноз	Ахалазия пищевода (n=10)	Рубцовое сужение пищевода (n=10)
До операции	26,04 \pm 2,46	79,34 \pm 25,21#
1 сут.	65,28 \pm 26,82	115,48 \pm 57,92
3 сут.	61,14 \pm 13,90	69,74 \pm 27,56
7 сут.	85,13 \pm 19,19*	60,68 \pm 29,19

Таблица 1.

Динамика концентрации интерлейкина-1 β в сыворотке крови в периоперационном периоде (норма 47,4 пг/мл \pm 9,3 пг/мл)

Примечание:

*- $p < 0,05$, критерий Ньюмена-Кейлса; # – $p < 0,02$, критерий Манна-Уитни

Точки исследования \ Диагноз	Ахалазия пищевода (n=10)	Рубцовое сужение пищевода (n=10)
До операции	123,7 \pm 24,7	135,2 \pm 31,8
1 сут.	119,0 \pm 26,8	248,8 \pm 77,6
3 сут.	70,9 \pm 9,5	164,9 \pm 66,6
7 сут.	145,8 \pm 32,0	102,7 \pm 17,2

Таблица 2.

Динамика концентрации интерлейкина-2 в сыворотке крови в периоперационном периоде (норма 27,8 пг/мл \pm 3,8 пг/мл).

Точки исследования \ Диагноз	Ахалазия пищевода (n=10)	Рубцовое сужение пищевода (n=10)
До операции	68,48 \pm 13,31	62,72 \pm 9,78
1 сут.	68,49 \pm 9,86	102,19 \pm 24,04
3 сут.	85,84 \pm 23,13	72,66 \pm 16,70
7 сут.	78,54 \pm 13,28	76,83 \pm 27,58

Таблица 3.

Динамика концентрации интерлейкина-6 в сыворотке крови в периоперационном периоде (норма 28,9 пг/мл \pm 4,3 пг/мл)

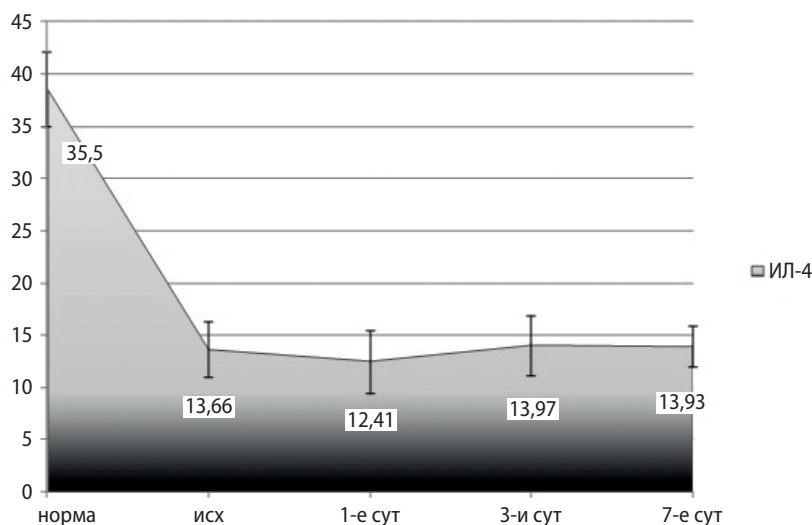
Точки исследования \ Диагноз	Ахалазия пищевода (n=10)	Рубцовое сужение пищевода (n=10)
До операции	161,5 \pm 65,4	222,3 \pm 69,1
1 сут.	296,0 \pm 136,3	153,3 \pm 44,3
3 сут.	271,3 \pm 156,1	80,3 \pm 27,0
7 сут.	896,9 \pm 483	706,2 \pm 624,5

Таблица 4.

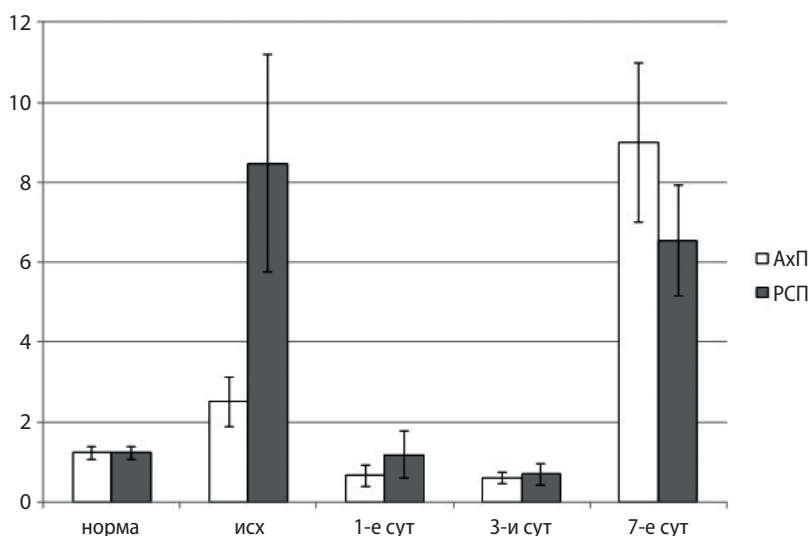
Динамика концентрации антирецепторного интерлейкина-1 β в сыворотке крови в периоперационном периоде, пг/мл (нормативный диапазон 50 пг/мл – 1000 пг/мл)

Рисунок 1.

Динамика ИЛ-4 у пациентов с рубцовым сужением и ахалазией пищевода в периоперационном периоде, пг/мл (n=20; норма для данного метода 38,5 пг/мл ± 3,6 пг/мл)

**Рисунок 2.**

Динамика индекса соотношения концентраций ИЛ-1/ИЛ-4 в периоперационном периоде у пациентов рубцовым сужением пищевода (n=10) и АхП (n=10) (расчетная норма для данного метода 1,23 пг/мл ± 0,15 пг/мл)



Динамика индекса соотношения концентраций ИЛ-1/ИЛ-4 представлена на рисунке 2.

Расчет индекса соотношения концентрации ИЛ-1β к концентрации ИЛ-4 (ИЛ-1β/ИЛ-4) показал, что этот показатель в 3–5 раз выше рекомендуемого. У пациентов с рубцовым сужением пищевода исходные значения ИЛ-4 ниже, а ИЛ-1β выше, чем у пациентов с ахалазией пищевода, что можно объяснить преобладанием провоспалительного компонента на фоне течения хронического рубцово-воспалительного процесса вокруг пищевода. Низкая концентрация ИЛ-4 на всех этапах исследования у пациентов обеих групп может свидетельствовать и о недостаточной функциональной активности лимфоцитов как следствия питательной недостаточности. С этим обстоятельством может быть связано снижение соотношения ИЛ-1β/ИЛ-4 в первые и третьи сутки послеоперационного периода ввиду крайнего напряжения функции иммунной системы в условиях гиперкатаболизма и белково-энергетической недостаточности.

Динамика концентрации цинка и меди в сыворотке крови в периоперационном периоде представлена в таблицах 5 и 6.

В послеоперационном периоде дефицит цинка глубже у больных рубцовым сужением пищевода, что связано это с исходно грубыми нарушениями питания алиментарного характера и выраженным рубцовым перепроцессом вокруг пищевода, а также нагрузкой на антиоксидантную защиту (супероксиддисмутазу, в частности).

Значительное увеличение концентрации меди у всех пациентов в динамике периоперационного периода указывает, вероятнее всего, на чрезмерную потребность для ферментов антиоксидантной системы (цитохромоксидаза, супероксиддисмутазы, и прочие), поскольку медь входит в их активные центры (таблица 6).

Довольно сильная прямая корреляционная связь между уровнем меди и ИЛ-1β на третьи сутки послеоперационного периода – $r = 0,54$ ($p < 0,05$).

Между исходным уровнем меди в сыворотке крови и индексом цинк/медь имеет место обратная корреляционная связь $r = -0,6$ ($p < 0,05$), а на седьмые сутки послеоперационного периода – $r = -0,7$ ($p < 0,05$), что указывает на зависимость изменений концентраций этих микроэлементов друг от друга. Обратная корреляционная связь при

Точки исследования \ Диагноз	Ахалазия пищевода (n=10)	Рубцовое сужение пищевода (n=10)
До операции	0,07±0,01	0,07±0,003
1 сут.	0,15±0,01*#	0,12±0,01
3 сут.	0,28±0,05*	0,21±0,04*
7 сут.	0,17±0,02*	0,18±0,03*

Таблица 5.

Динамика концентрации цинка в сыворотке крови в периперационном периоде (референсное значение 0,36 мкмоль/л ± 0,03 мкмоль/л)

Примечание:

*-p<0,05, критерий Ньюмена-Кейлса; # – p <0,02, критерий Манна-Уитни

Точки исследования \ Диагноз	Ахалазия пищевода (n=10)	Рубцовое сужение пищевода (n=10)
До операции	2,23±0,21	2,50±0,14
1 сут.	2,91±0,28	2,75±0,27
3 сут.	2,66±0,26	1,87±0,27*
7 сут.	1,91±0,14*	1,67±0,11*

Таблица 6.

Динамика концентрации меди в сыворотке крови в периперационном периоде (норма 0,35 мкмоль/л ± 0,03 мкмоль/л)

Примечание:

*-p<0,05, критерий Ньюмена-Кейлса.

остром воспалительном процессе (в данном случае – операционный стресс) объясняется тем, что концентрация цинка в крови падает за счет активного вовлечения этого элемента в формирование адекватного иммунного ответа и активным депонированием. Одновременно с этим происходит

«выброс» из депо (печень) запасов меди, повышая тем самым ее концентрацию в крови. Значения индекса растут к 7 суткам послеоперационного периода, что может указывать на убывание выраженности катаболической фазы операционного стресса (p<0,01).

Обсуждение полученных результатов

Таким образом, высокие концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-6) наблюдали у всех пациентов с доброкачественными заболеваниями пищевода. Динамика АИЛ-1β так же указывает на преобладание провоспалительного компонента.

С учетом хронической интоксикацией на фоне процессов гниения и брожения пищи в расширенном пищеводе, вялотекущем воспалительном процессе в его стенке при ахалазии пищевода и хроническом перивоспалительном процессе у пациентов с рубцовым постожоговым сужением возможно наличие высоких концентраций провоспалительных цитокинов, функциональную недостаточность клеток иммунной системы, а также большую потребность и дисбаланс микроэлементов, в частности, цинка и меди.

У всех пациентов в течение периперационного периода отмечено низкое содержание ИЛ-4. Динамика его концентрации указывает не только на выраженность провоспалительного компонента, дисфункцию иммунной системы в периперационном периоде у пациентов с рубцовым сужением пищевода и ахалазией пищевода на фоне алиментарного и гиперметаболического белково-энергетического дефицита.

Исходная нутритивная недостаточность у пациентов с рубцовым сужением пищевода и ахалазией пищевода приводит к дефициту микроэлементов алиментарного характера. Нарушения в балансе микроэлементов (цинк-медь) обусловлены алиментарной недостаточностью, повышенной потребностью в них за счет особенностей самого заболевания, в частности, наличия рубцового перепроцесса вокруг пищевода. Повышение концентрации меди в сыворотке объясняется повышенной потребностью и увеличением концентрации церулоплазмينا в сыворотке крови на фоне провоспалительной активности интерлейкинов, что подтверждает и корреляционная связь между уровнем меди и ИЛ-2, ИЛ-1β.

Полученные данные свидетельствуют о выраженном расстройстве баланса микроэлементов в периперационном периоде. Увеличивается потребность в микроэлементах, необходимых для обмена веществ, обеспечения антиоксидантной защиты и репарации тканей. Поэтому восполнение дефицита микроэлементов необходимо для контроля процесса воспаления и репарации/регенерации в периперационном периоде.

Литература

1. Черноусов А. Ф., Хоробрых Т. В., Черноусов Ф. А. Современные тенденции развития хирургии пищевода. Вестник хирургической гастроэнтерологии, 2008, № 4, С. 5–13.
2. Левит Д. А., Лейдерман И. Н. Острое катаболическое состояние при синдроме системного воспалительного ответа различной этиологии. Попытка клинического анализа. Вестник интенсивной терапии, 2006, № 2, С. 9.
3. Лейдерман И. Н., Гаджиева Н. Ш., Левит Д. А. Нутритивная поддержка при критических состояниях как технология интенсивной терапии. Анестезиология и реаниматология, 2007, № 3, С. 67–69.
4. Хорошилов И. Е. Руководство по парентеральному и энтеральному питанию. – Санкт-Петербург: Нормед-издат, 2002. – 376 с.

5. Ермолов А. С., Абакумов М. М. Искусственное питание в неотложной хирургии и травматологии. – Москва: Медицина, 2004. – 326 с.
6. A.S.P.E.N: Enteral Nutrition Handbook. – American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. 2009. – P. 345.
7. AKE Recommendations: Enteral and Parenteral Support in Adults. – German-Austria, 2000. – 84 p.
8. Пешкова И. В., Дробязгин Е. А., Верецагин Е. И., Чикинев Ю. В. Применение глутамин-содержащей смеси в хирургии пищевода. Вестник хирургической гастроэнтерологии, 2013, № 4, С. 43–48
9. Луфт В. М., Костюченко А. Л., Лейдерман И. Н. Руководство по клиническому питанию больных в интенсивной медицине – Санкт-Петербург-Екатеринбург: изд-во «Фарм Инфо», 2003. – 310 с.
10. Алиев М. А., Баймахов Б. Б., Жураев Ш. Ш. Реконструктивно-восстановительные операции на пищеводе при послеожоговых рубцовых стриктурах. Хирургия, 2005, № 12, С. 40–43.
11. Жерлов Г. К., Кошель А. П., Райш Д. В. К вопросу совершенствования способа хирургического лечения ахалазии кардии IV степени. Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН, 2005, № 3, С. 295–296.
12. Лобачев Р. С., Жерлов Г. К., Кошель А. П. Хирургическое лечение рубцовых послеожоговых стриктур пищевода и желудка. Сибирский медицинский журнал (Иркутск), 2009, Т. 89, № 6, С. 99–102.
13. Мирошников Б. И., Лебединский К. М. Хирургия рака пищевода – Санкт-Петербург: Фолиант, 2002. – 304 с.
14. Низамходжаев З. М. Сочетанные послеожоговые рубцовые стриктуры пищевода и желудка: диагностика и тактика лечения. Вестник экстренной медицины, 2010, № 4, С. 81–84.
15. Черноусов А. Ф., Богопольский П. М., Курбанов Ф. С. Хирургия пищевода: Руководство для врачей. – Москва: Медицина, 2000. – 352 с.
16. Чикинев Ю. В., Дробязгин Е. А., Судовых И. Е., Нурланбаев Е. К. Применение видеомедиастиноскопии в хирургии доброкачественных заболеваний пищевода. Вестник хирургической гастроэнтерологии, 2016, № 1–2, С. 43–52.
17. Овечкин А. М., Гнездилов А. В., Кукушкин М. Л. Профилактика послеоперационной боли: патогенетические основы и клиническое применение. Анестезиология и реаниматология, 2000, № 5, С. 71–76.
18. Kehlet H. Labat lecture 2005: surgical stress and postoperative outcome-from here to where? Reg. Anesth. Pain Med, 2006, Vol. 31, № 1, P. 47–52.