

Сравнительная оценка эффективности неинвазивного и инвазивного прекондиционирования печени во время анестезии

Плоткин Л.Л. - д. м. н., профессор кафедры хирургических болезней и урологии Челябинской государственной медицинской академии, г Челябинск; **Конради А.Б.** - аспирант кафедры хирургических болезней и урологии Челябинской государственной медицинской академии, г Челябинск; **Злаказов М.П.** - клинический ординатор кафедры хирургических болезней и урологии Челябинской государственной медицинской академии, г Челябинск

Comparative estimation of efficiency noninvasive and invasive preconditioning a liver during anesthesia

Plotkin L.L., Konradi A.B., Zlakov M.P.

Резюме

Цель исследования: сравнить эффективность инвазивного и неинвазивного прекондиционирования печени (ПКП), включенного в схему анестезии во время операции на печени. Проведено проспективное, контролируемое, рандомизированное исследование, в котором участвовало 45 пациентов, оперированных на печени. Всем больным проводилась комбинированная анестезия (общая анестезия севофлюраном и торакальная эпидуральная анестезия). Методом случайных чисел все пациенты были разделены на 3 группы: 1 группа (n=14) образована из больных, которым не проводилось ПКП, 2 группа (n=15) составлена из пациентов, которым проводилась инвазивное ПКП и в 3 группу (n=16) вошли больные после неинвазивного ПКП. Нарушение функции печени контролировалось изучением динамики уровня триглицеридов, активности щелочной фосфатазы и величины индекса ишемии печени. В результате получены данные о том, что неинвазивное и инвазивное ПКП является эффективным методом защиты печени от ишемии, в ходе комбинированной анестезии при операциях на печени. Применение этого метода позволяет значительно быстрее нормализовать нарушения в печени, которые возникли во время анестезии и операции, улучшить исход заболевания. Полученные в результате исследования данные не позволяют рекомендовать как метод выбора, тот или иной метод ПКП, а лишь указывают на необходимость его применения.

Ключевые слова: комбинированная анестезия, прекондиционирование печени

Summary

Research objective: to compare efficiency of invasive and noninvasive preconditioning of a liver (PKL) included in the scheme of anesthesia during operation on a liver. It is spent prospective, supervised, randomizing research in which participated 45 patients operated on a liver. All patients spent the combined anesthesia (the general anesthesia sevofluran and thorax-epidural anesthesia). All patients have been divided by a method of random numbers into 3 groups: 1 group (n=14) is formed of patients by whom it was not spent PKL, 2 group (n=15) made of patients by whom it was spent invasive PKL and 3 group (n=16) included patients after noninvasive PKL. Infringement of function of a liver was supervised by studying of dynamics of level of triglyceride, activity of alkaline phosphatase and sizes of an index of ischemia of a liver. Data that noninvasive and invasive PKL is an effective method of protection of a liver from an ischemia, during the combined anesthesia at operations on a liver is as a result obtained. Application of this method allows normalizing much faster infringements in a liver which have arisen during anesthesia and operation, to improve a disease outcome. The data obtained as a result of research does not allow recommending as a choice method, this or that method PKL, and only specifies in necessity of its application.

Keywords: the combined anesthesia, a liver preconditioning

Введение

В последние два десятилетия число больных с заболеваниями печени значительно возросло [1,2]. Оперативное вмешательство на печени и анестезия, проводимая во время операции, являются определенными предикторами риска развития острой печеночной недостаточности (ОПЧН) [3]. Во время комбинированной анестезии около

Ответственный за ведение переписки -
Плоткин Леонард Львович,
454007, Челябинск, Ловина 7-26;
с.т. 89123252760; дом.т. 8(351) 7751964;
e-mail: plotkin@yandex.ru

85% пациентов имеют временное повышение ферментов печени, обусловленное как применением местных анестетиков, так и ишемией, являющиеся следствием пережатия гепатодуоденальной связки и проводимой анестезии [4]. Более того, ишемия печени может продолжаться и после восстановления кровотока и в сочетании с феноменом реперфузии может вызвать развитие острой печеночной недостаточности [5]. Кроме того, от продолжительности ишемии печени зависит концентрация в крови провосполнительных цитокинов, в частности интерлейкина – 6 (IL-6), который может вызвать апоптоз или некроз поврежденных печеночных клеток. Уровень IL-6 коррелирует не с объемом оперативного вмешательства на печени, а с объемом кровопотери (один из предикторов ишемии печени) [6].

Однако гипоксические изменения можно нивелировать применением методов защиты этого органа, в частности, методом прекодиционирования печени (ПКП). Суть этого метода состоит в предварительном воздействии потенциально вредным стимулом напряжения (гипоксией), что в свою очередь может увеличить клеточную переносимость к последующим, более выраженным повреждающим факторам [7]. Техника инвазивного прекодиционирования основана на применении десятиминутного маневра Pringle (пережатие гепатодуоденальной связки) с последующей десятиминутной реперфузией. Используя данный метод, P.A.Clavien et al. (2000) впервые показали эффективность защиты печени от ишемических нарушений, ссылаясь на значительно меньшие значения ферментов печени, реагирующих на ишемию, в группе прекодиционирования при проведении гемигепатэктомии [8].

Кроме того, наравне с инвазивным (окклюзионным), описаны в литературе и неинвазивные методы прекодиционирования. Однако проводились эти исследования только применительно к сердцу. В частности, в рандомизированном исследовании Н.Е. Botker et al. (2010) было показано, что использование краткосрочной ишемии верхней конечности перед коронарной ангиопластикой путём нескольких пятиминутных циклов раздувания/сдувания манжеты тонометра на руке пациента, снижает степень повреждения миокарда и уменьшает зону некроза [9]. Учитывая факт, что прекодиционирование является типовой реакцией организма на гипоксию и проявляется в любом органе, мы применили метод неинвазивного прекодиционирования во время операций на печени.

Цель исследования - сравнить эффективность инвазивного и не инвазивного прекодиционирования печени в схеме проведения комбинированной анестезии во время операций на печени.

Материалы и методы

В исследование участвовало 45 пациентов, оперированных на печени. Среди них: 24(53,3%) больных с гемангиомой печени, 11(24,4%) пациентов с единичными метастазами различных по локализации онкологических заболеваний и 10 (22,3%) больных с травмами печени. Объем оперативного вмешательства варьировал от атипичной резекции печени до гемигепатэктомии.

Все пациенты были сопоставимы по возрасту (средний возраст 43±2,4 лет). Анестезия: премедикация – реланиум 10 мг, индукция – тиопентал натрия 4-5 мг/кг, кетамин 1-2 мг/кг, сукцинилхолин 1,5 мг/кг, поддержание анестезии – севофлюран 0,8 + 0,25 об/ед., фентанил 2+0,6 мкг/кг, ардуан 0,05+0,01 мг/кг. Перед началом анестезии больным устанавливался эпидуральный катетер на уровне Th4-6, в который вводили 0,25% бупикаин болюсом 5 мл, а затем, во время проведения анестезии, 0,125% бупикаин вводился медленно со скоростью 2 мл/час.

Инвазивное ПКП проводилось с помощью десятиминутного маневра Pringle. Метод неинвазивного ПКП: перед началом проведения анестезии на бедро пациентки накладывали компрессионную пневматическую манжету SlimFit L для тонометров AND ua – серии с окружностью до 45см, раздували до исчезновения пульсации на тыльной артерии стопы и оставляли в таком положении на 10 минут.

За маркеры ОПЧН были приняты уровень триглицеридов (ТГ) и активность щелочной фосфатазы (ЩФ) [10]. Определение уровня маркеров ОПЧН осуществлялось в момент до операции, а также на третьи и пятые сутки раннего послеоперационного периода. Кроме того, с целью определения уровня ишемии печени, в указанные сроки, рассчитывался индекс ишемии (ИИ) как соотношение разницы уровня АЛТ к градиенту ЛДГ (между физиологической и фиксированной концентрацией) к уровню глютамин дегидрогеназы (ГлДГГ) (норма до 22).

$$\text{ИИ} = (\text{АЛТ} - \Delta\text{ЛДГ})/\text{ГлДГГ}$$

Содержание IL-6 и IL-10 в плазме крови определяли методом ИФА (реагенты фирмы Biosource). Кроме того, в работе рассчитывалось отношение IL-6/ IL-10 (в норме равно 1).

Дизайн исследования. Нулевая гипотеза: неинвазивное, так же как и инвазивное прекодиционирование печени является эффективным методом защиты печени от ишемии во время проведения анестезии при операциях на печени. **Задачи исследования:** 1. Применить метод неинвазивного ПКП во время проведения комбинированной анестезии при операциях на печени.

2. Сравнить эффективность неинвазивного и инвазивного методов ПКП.

Критерий включения: 1. Пациенты с заболеванием печени, которым показано и возможно оперативное вмешательство с применением комбинированной анестезии.

2. Отсутствие в анамнезе и при лабораторном исследовании вирусного гепатита, цирроза печени, хронического холецистита. Для включения в исследование необходимо было наличие всех критериев.

Критерий исключения: 1. Несоответствие критериям включения (для исключения из исследования достаточно было одного критерия).

Вид исследования: проспективное, контролируемое, рандомизированное исследование. Рандомизация проводилась методом случайных чисел.

Статистическая обработка материала осуществлялась общепринятыми методами вариационной статисти-

Таблица 1. Динамика маркеров печеночной дисфункции и воспаления в зависимости от метода прокондиционирования печени (n=45)

Группа	1 (n=14)			2 (n=15)			3 (n=16)		
	до	3	5	до	3	5	до	3	5
ТГ, ммоль/л	0,7±0,3	2,8±0,6 *	4,7±0,2 *	0,7±0,2	1,2±0,2 **	2,3±0,4 **	0,5±0,2	1,3±0,5	2,8±0,1 *
ЩФ, U/l	70±11	130±34 *	340±41 *	81±14	120±24	190±16 **	77±8,5	115±2,3	186±8,2 *
ИИ	19±1,3	28±1,2 *	34±2,6 *	19±1,1	23±1,3 **	28±0,3 **	21±0,5	23±1,7 *	23±0,6 *
IL6 IL10	1,8±0,5	14±0,3 *	12±0,6 *	1,3±0,4	5,2±0,6 **	0,8±0,3 **	1,3±0,2	6,1±0,4 *	1,2±0,3 *

Примечание: до/о – период до операции, * $p < 0,05$ – различия достоверны внутри группы.

** $p < 0,05$ – различия достоверны между 1 и 2 группами, $0,05 < p < 0,05$ – различия достоверны между 1 и 3 группами

ки.. Достоверное различие величин изучаемых показателей определялось методом углового преобразования Фишера [11].

Результаты и обсуждение

Методом случайных чисел все пациенты (n=45) были разделены на три группы. Первая группа (n=14) образована из больных, которым не проводилось ПКП. Вторая группа (n=15) составлена из пациентов, которым проводилась инвазивное ПКП и, наконец, в третью группу (n=16) вошли больные после неинвазивного ПКП.

Согласно полученным данным (табл. 1), достоверных отличий в уровне изучаемых показателей в период до операции у пациентов групп сравнения получено не было. На третьи сутки после операции у больных первой группы отмечено достоверное увеличение концентрации ТГ и активности ЩФ в сравнение с периодом до операции. Кроме того, у больных этой же группы достоверно возрос ИИ, увеличение, которого свидетельствуют о развитие ишемии печени и доминирования ее над процессами некроза клеток печени (ЛДГ – маркер ишемии, а ГлДГГ – маркер некроза гепатоцитов). Ответом на развитие ишемии печени было и возрастания уровня провоспалительного IL-6 в сравнение с противовоспалительным IL-10.

Пятые сутки после операции для пациентов первой группы ознаменовались дальнейшим достоверным увеличением содержания ТГ и ЩФ. Однако прогрессирование ишемических процессов отмечено не было, как и уровня маркеров воспаления.

У больных, которым проводили инвазивное ПКП (вторая группа) на третьи и пятые сутки после операции не отмечено достоверного увеличения содержания в плазме крови ТГ и ЩФ в сравнение с исходными значениями. Более того, уровень названных показателей был ниже ($p < 0,05$), чем значение аналогичных показателей в первой группе в соответствующие периоды исследования. На третьи и пятые сутки у пациентов второй группы продолжали прогрессировать лабораторные признаки ишемии печени (увеличение ИИ), но уровень ИИ был

достоверно ниже, чем у больных первой группы. Соответственно, в указанные периоды исследования воспалительный ответ после ПКП был слабее и на пятые сутки отмечено преобладание уровня IL-10 над концентрацией IL-6 в плазме изучаемой группы больных.

В группе пациентов, которым проводилось неинвазивное ПКП, реакция печени на ишемию была аналогичной реакции больных, которым применялось инвазивное ПКП. На третьи и пятые сутки после операции также отмечено увеличение уровня ТГ и активности ЩФ. Однако их величины были достоверно ниже, чем у больных группы плацебо. Уровень индекса ишемии у больных третьей группы был достоверно ниже, чем значение аналогичного показателя в первой группе. На третьи и пятые сутки в плазме пациентов третьей группы доминировал IL-6, уровень, которого был ниже, чем у пациентов первой группы и достоверно не отличался от содержания аналогичного маркера у больных второй группы.

Таким образом, инвазивный и неинвазивный метод ПКП во время проведения комбинированной анестезии обладает сопоставимым по эффективности антиишемическим механизмом.

Следующей задачей исследования было сравнить клиническую эффективность неинвазивного и инвазивного прокондиционирования печени (табл.2). Согласно полученным данным клиническая эффективность методов ПКП сопоставима. Применение этих методов противоишемической защиты печени позволяет достоверно снизить длительность пребывания на ИВЛ, уменьшает риск развития печеночной недостаточности. Относительный риск развития ОПЧН у пациентов первой группы был 0,6 (ДИ 95%; 0,8-0,4; $p=0,01$), у больных второй группы $OR=0,2$ (ДИ 68%; 0,4-0,00; $p=0,00$), и в третьей группе $OR=0,23$ (ДИ 68%; 0,43-0,00; $p=0,045$).

Аналогичная закономерность прослеживалась в оценке риска наступления летального исхода. Для больных первой группы $OR = 0,4$ (ДИ 95%; 0,6-0,2; $p=0,003$), для второй группы $OR= 0,1$ (ДИ 68%; 0,3-0,00; $p=0,00$). Непосредственной причиной смерти печеночная недостаточность являлась только у пациентов группы плацебо.

Таблица 2. Клиническая эффективность прокондиционирования печени у больных, оперированных на печени пациентов (n=45)

Показатели	Группы сравнения		
	1 (n=14)	2 (n=15)	3 (n=16)
Длительность ИВЛ, сутки	19±2,6	3±0,3*	3,5±0,6 ⁰
Развитие ОПЧН, абс (%)	5 (36%)	2(13,3%)*	3(18,8%) ⁰
Летальность, (%)	29%	6,7%*	
Атрибутивная летальность, %	60%		
Длительность нахождения в ОРИТ, сутки	27±1,6	6±0,5*	8±0,7 ⁰

Примечание: * $p < 0,05$ – различия достоверны между 1 и 2 группами,
⁰ $p < 0,05$ – различия достоверны между 1 и 3 группами

Достоверные различия между изучаемыми группами сравнения также были найдены в длительности госпитализации пациентов в ОРИТ. У пациентов, которым во время анестезии проводили ПКП, этот показатель был достоверно ниже, чем в группе плацебо.

Выводы

1. Неинвазивное и инвазивное прекондиционирование печени является эффективным методом защиты печени от ишемии, в ходе комбинированной анестезии при

операциях на печени.

2. Применение этого метода позволяет значительно быстрее нормализовать нарушения в печени, которые возникли во время анестезии и операции, профилактировать развитие острой печеночной недостаточности, улучшить исход заболевания.

3. Полученные в результате исследования данные не позволяют, рекомендовать, как метод выбора, тот или иной метод прекондиционирования печени, а лишь указывают на необходимость его применения.■

Литература:

1. Недогада В.В. Фармакотерапия хронических диффузных заболеваний печени. Новые лекарства и новости фармакотерапии 2000; 6: 3
2. Шах-гильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). М: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. 384
3. Пол Д. Барах Брюс, Ф. Куллен Роберт, К. Стэлтинг. Клиническая анестезия. М: Медлит-ра; 2007.
4. Feleiter P., Liert P., Graf J. The effects of Local Anesthetics in Bili Flow Potassium Equilibrium and Oxygen Consumption in the Perused Rat Liver. Anesth. Analg. 2006; 102: 473-7
5. Dutton R. Current Concepts in Hemorrhages Shock. Anesthesiology Clin. 2007; 25: 23-34
6. Плеханов А.Н. Изменение уровня цитокинов в крови при развитии печеночной недостаточности после операции на печени. Мед иммунология. 2006; 6 (1): 61-68.
7. Бокерия Л.А., Чичерин И.Н. Природа и клиническое значение «новых ишемических синдромов». М: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН; 2007.
8. Clavien PA, Yadav S, Sindram D, Bentley RC. Protective effects of ischemic preconditioning for liver resection performed under inflow occlusion in humans. Ann Surg. 2000;232(2):155-162
9. Botker HE, Kharbanda R, Schmidt MR, et al. Remote ischaemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty, and effect on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction: a randomized trial. Lancet. 2010; 375: 727-734.
10. Плоткин Л.Л. Диагностика печеночной недостаточности у больных абдоминальным сепсисом. Хирургия 2007;12:30-33
11. Сергеев В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. М.: ГЭОТАР. Медицина 2000.