

DOI:10.23873/2074-0506-2017-9-4-299-305

Маркеры воспаления и инфекционные осложнения**в раннем послеоперационном периоде****при проведении ортотопической трансплантации печени**

О.А. Чугунова, А.М. Дзядзько, А.Е. Щерба, М.Л. Катин, Д.Ю. Ефимов, А.Ф. Минов
*РНПЦ трансплантации органов и тканей УЗ «9-я городская клиническая больница»,
 Минск, Республика Беларусь*

Контактная информация: Ольга Андреевна Чугунова, врач анестезиолог-реаниматолог отделения
 анестезиологии и реанимации № 2 РНПЦ трансплантации органов и тканей УЗ

«9-я городская клиническая больница», Минск, Республика Беларусь, e-mail: gourvi@yahoo.com

Дата поступления статьи: 05.07.2017

Стандартными маркерами воспаления, используемыми для выявления инфекционных осложнений в периоперационном периоде, являются С-реактивный белок и прокальцитонин. Однако, согласно ряду исследований, данные лабораторные маркеры не всегда эффективны в распознавании инфекционных осложнений у пациентов после трансплантации печени в раннем послеоперационном периоде и их предиктивные возможности ограничены. Мы предположили, что в данном случае более надежным и точным маркером развития инфекционных осложнений будет являться интерлейкин-6.

Ключевые слова: интерлейкин-6, С-реактивный белок, прокальцитонин, трансплантация печени, инфекционные осложнения, послеоперационный период

Чугунова О.А., Дзядзько А.М., Щерба А.Е. и др. Маркеры воспаления и инфекционные осложнения в раннем послеоперационном периоде при проведении ортотопической трансплантации печени. *Трансплантология*. 2017;9(4):299–305. DOI:10.23873/2074-0506-2017-9-4-299-305

Inflammatory markers and infectious complications**in the early postoperative period in orthotopic liver transplantation**

O.A. Chugunova, A.M. Dzyadz'ko, A.E. Shcherba, M.L. Katin, D.Yu. Efimov, A.F. Minov

*The Republican Scientific-Practical Center of Organ and Tissue Transplantation at the City Clinical Hospital
 No. 9, Minsk, Republic of Belarus*

Correspondence to: Ol'ga A. Chugunova, Anesthesiologist and Critical Care Physician of the Anesthesiology and Critical Care Department No. 2 at The Republican Scientific-Practical Center of Organ and Tissue Transplantation at the City

Clinical Hospital No. 9, Minsk, Republic of Belarus, e-mail: gourvi@yahoo.com

Received: 5 July 2017

Procalcitonin and c-reactive protein are routine inflammatory markers used in the perioperative period to detect surgical infectious complications. However, a number of studies have demonstrated that these laboratory markers appear less effective in identifying infectious complications in the early postoperative period in patients after liver transplantation, and their predictive power is limited. We hypothesized, that interleukin-6 could be a more reliable and precise marker of the development of infectious complications in this patient population.

Keywords: interleukin-6, c-reactive protein, procalcitonin, liver transplantation, infectious complications, postoperative period

Chugunova O.A., Dzyadz'ko A.M., Shcherba A.E., et al. Inflammatory markers and infectious complications in the early postoperative period in orthotopic liver transplantation. *Transplantologiya*. 2017;9(4):299–305. (In Russian). DOI:10.23873/2074-0506-2017-9-4-299-305

ИЛ-6 – интерлейкин-6

КТ – компьютерная томография

МНО – международные нормализованные отношения

ОТП – ортотопическая трансплантация печени

ПКТ – прокальцитонин

РДТ – ранняя дисфункция трансплантата

СРБ – С-реактивный белок

УЗИ – ультразвуковое исследование

AUC – Area Under Curve (область под кривой)

MELD – Model of the End Stage Liver Disease

Как известно, единственным эффективным методом лечения терминальных заболеваний печени является ее трансплантация. На сегодняшний день благодаря совершенствованию хирургической техники, развитию медицинских технологий в интенсивной терапии и использованию новых лекарственных средств выживаемость после данного вмешательства в первый год находится на уровне 85–90%, а через 5 лет после трансплантации – 70–75%. Однако, несмотря на это, пересадка печени продолжает оставаться сложным хирургическим вмешательством с риском развития ряда грозных осложнений в послеоперационном периоде – в первую очередь инфекционных. Наличие инфекции у иммуносупрессивного пациента в раннем послеоперационном периоде несет в себе высокие риски развития полиорганной недостаточности и смертельного исхода. Известно, что в раннем послеоперационном периоде большая часть инфекционных осложнений развивается за счет бактериальной флоры [1, 2].

Широко используемые стандартные биохимические маркеры для определения воспаления и инфекции у пациентов общего хирургического профиля – С-реактивный белок (СРБ) и прокальцитонин (ПКТ) – применяются и в группе больных после трансплантации печени. Однако являются ли они достаточно эффективными в прогнозировании и распознавании инфекции у этой группы пациентов? СРБ синтезируется преимущественно в гепатоцитах, и при заболеваниях печени его продукция может быть нарушена. У 15% пациентов с циррозом и тяжелой инфекцией СРБ может оставаться в норме [3]. ПКТ показал себя высокоинформативным маркером инфекционных и септических осложнений в общей популяции, однако его высокие значения у больных в раннем периоде после трансплантации печени транзиторны и не свидетельствуют о наличии тяжелой инфекции [4].

В этой связи мы выдвигаем гипотезу, что у пациентов после трансплантации печени более объективным и надежным маркером воспаления потенциально может являться интерлейкин-6 (ИЛ-6), поскольку известно, что данный гликопротеин относится к категории ранних медиаторов, стимулирующих реакции острой фазы воспалительного ответа. Несмотря на то, что эффекты ИЛ-6 плейотропны, установлено, что в первую очередь ИЛ-6 – это провоспалительный цитокин, играющий важную роль в иммунитете человека [5]. ИЛ-6 является цитокином, продуцируемым

макрофагами, а также активированными Т- и В-лимфоцитами, моноцитами и фибробластами.

Цель исследования: определить диагностическую значимость и прогностическую эффективность маркеров воспаления – СРБ, ПКТ и ИЛ-6 – в развитии инфекционных осложнений у пациентов после трансплантации печени в раннем послеоперационном периоде (0–30 суток).

Материал и методы

Для достижения поставленной цели было выполнено обсервационное исследование «случай-контроль» и проанализированы лабораторные показатели воспаления – ПКТ, ИЛ-6 и СРБ – у 45 пациентов на 0-е, 5-е и 21-е сутки после проведения ортотопической трансплантации печени (ОТП). В зависимости от клинического исхода все пациенты были разделены на две группы: с развитием инфекционных осложнений в послеоперационном периоде и без таковых.

Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет, первичная трансплантация печени, отсутствие подтвержденной инфекции либо инфекционного осложнения на момент проведения трансплантации печени, MELD (Model of the End Stage Liver Disease) менее 30 баллов.

Критерии исключения: возраст младше 18 лет, ретрансплантация печени, трансплантация печени от живого донора, первично нефункционирующий трансплантат, трансплантация печени по поводу фульминантной печеночной недостаточности. Интегральный показатель MELD составил 15 баллов (6; 29), средний возраст пациентов – 44 года (22; 64).

Оценивали три лабораторных показателя: СРБ, ПКТ и ИЛ-6. Забор крови для оценки этих показателей производили до операции, на 0-е, 5-е и 21-е сутки после операции из центральной либо периферической вены. При выписке пациента из стационара до 21-х суток забор крови осуществляли непосредственно перед выпиской.

Все больные получали стандартную антибиотикопрофилактику, принятую на базе РНПЦ трансплантации органов и тканей на базе УЗ «9-я ГКБ»: эртапенем 1 г внутривенно за 30 минут до разреза и в дальнейшем 1 раз в сутки на протяжении 5 суток.

В данной статье термином «инфекционные осложнения раннего послеоперационного периода» обозначены следующие состояния: инфицированная рана, эвентрация, перитонит, нагноившаяся гематома брюшной полости, панкреатит и

парапанкреатический инфильтрат, инфильтрат забрюшинного пространства.

Учитывая выраженные различия между характером, течением и возбудителями инфекционных осложнений после ОТП в зависимости от временного интервала [6], в данном исследовании под инфекционными осложнениями раннего послеоперационного периода подразумеваются инфекционные осложнения первого месяца (0–30 суток) после трансплантации печени.

В исследовании средний срок развития инфекционных осложнений составил 6,5 (5,5;7,5) суток.

В качестве критериев диагностики послеоперационного инфекционного осложнения использованы: положительные пробы бактериальных посевов из раны, брюшной полости, крови, мочи, данные физикального исследования, данные релапаротомий и инструментальных методов (УЗИ, КТ); общепринятые критерии системного воспалительного ответа и сепсиса [7–9].

Оценка причинно-следственных связей между выбранным клиническим исходом (инфекционное осложнение в раннем послеоперационном периоде) и изучаемыми показателями была выполнена с помощью теста Mann-Whitney (для количественного признака), корреляционного анализа Спирмена (для двух количественных признаков) и регрессионного анализа (для двух номинальных категориальных признаков).

Распределение численных величин не являлось нормальным, в этой связи средние величины представлены как медиана с 25% и 75% квартилями, для оценки значимости различий использованы непараметрические статистические методы (тест Mann-Whitney, корреляционный анализ Спирмена).

Статистический анализ выполнен с применением программного пакета STATISTICA, версия 7.0.

Результаты и обсуждение

Ни один из предложенных маркеров на дооперационном уровне не продемонстрировал связи с развитием инфекции у пациента в будущем. Дооперационные значения ПКТ и СРБ коррелировали между собой (рис. 1), тогда как с дооперационным уровнем ИЛ-6 корреляции не было отмечено. В то же время достаточно тесная корреляция наблюдалась на 5-е сутки после проведения ОТП между показателями СРБ и ИЛ-6 (рис. 2), а также на 21-е сутки между ИЛ-6 и ПКТ.

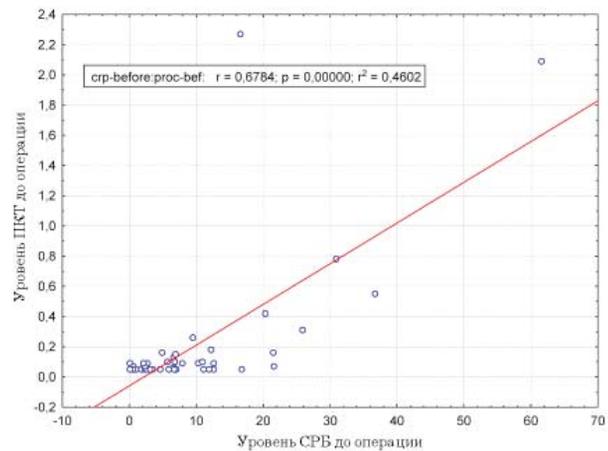


Рис. 1. Корреляция между значениями прокальцитонина и С-реактивного белка до операции

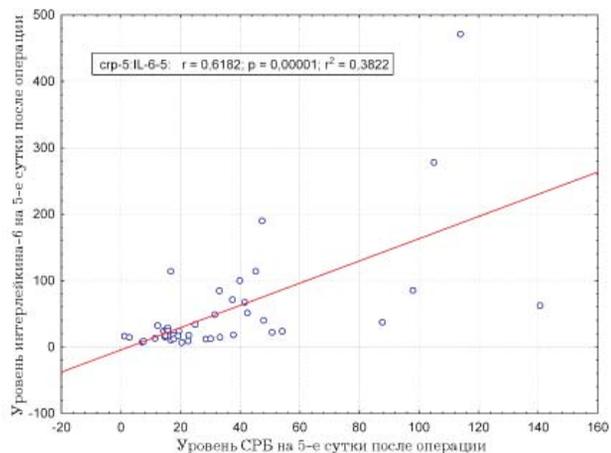


Рис. 2. Корреляция между значениями С-реактивного белка и интерлейкина-6 на 5-е сутки после операции

При сравнительном анализе исследуемых показателей была получена статистически значимая зависимость между частотой развития инфекционных осложнений в раннем послеоперационном периоде после трансплантации печени и уровнем СРБ (Mann-Whitney; $p = 0,0321$), ПКТ (Mann-Whitney; $p = 0,01899$) и ИЛ-6 (Mann-Whitney; $p = 0,000283$) на 5-е сутки после операции (рис. 3–5).

Учитывая полученные статистически значимые различия, для дальнейшей оценки указанных показателей был проведен регрессионный анализ методом логистической регрессии с построением характеристической кривой. Методом логистической регрессии было определено, что значение ИЛ-6 на 5-е сутки после операции более 40 пг/мл обладает хорошей предиктивностью (с чув-

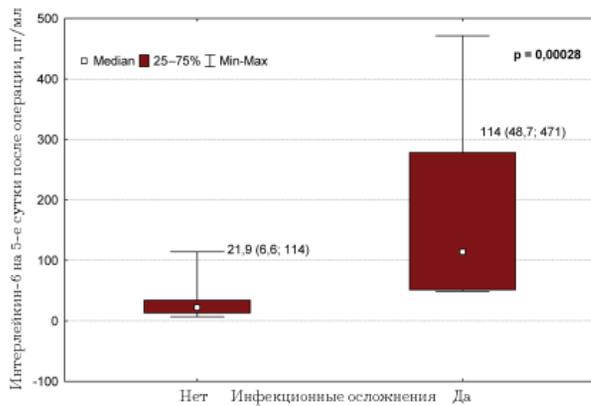


Рис. 3. Сравнительный анализ уровня интерлейкина-6 на 5-е сутки после трансплантации печени у пациентов с наличием инфекционных осложнений (0–30 суток) и неосложненным течением

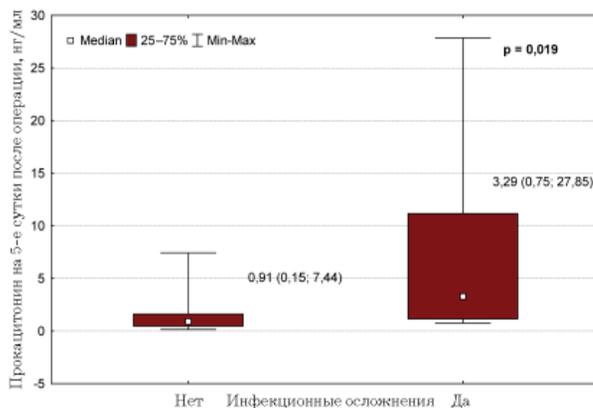


Рис. 4. Сравнительный анализ уровня прокальцитонина на 5-е сутки после трансплантации печени у пациентов с наличием инфекционных осложнений (0–30 суток) и неосложненным течением

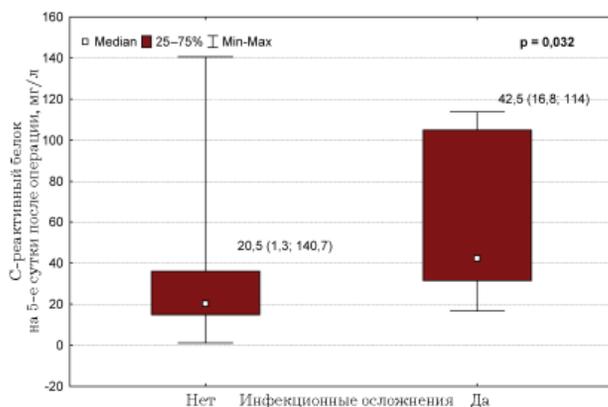


Рис. 5. Сравнительный анализ уровня С-реактивного белка [11] на 5-е сутки после трансплантации печени у пациентов с наличием инфекционных осложнений (0–30 суток) и неосложненным течением

ствительностью 100% и специфичностью 82,9%; AUC = 0,945, $p = 0,0001$) в отношении развития инфекционных осложнений (рис. 6).

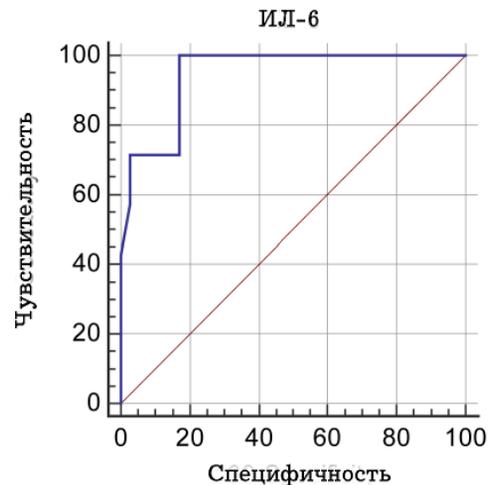


Рис. 6. Характеристическая кривая интерлейкина-6 на 5-е сутки после трансплантации печени как предиктора развития инфекционных осложнений в раннем послеоперационном периоде (с чувствительностью 100% и специфичностью 82,9%; AUC = 0,945, $p = 0,0001$)

В то время как и СРБ [11] (с чувствительностью 85,7% и специфичностью 64,9%; AUC = 0,768, $p = 0,004$), и ПКТ (с чувствительностью 71,4% и специфичностью 83,8%; AUC = 0,797, $p = 0,0011$), хотя и обладают достаточной предиктивной способностью, но проигрывают в этом отношении по сравнению с ИЛ-6 (рис. 7, 8).

Согласно имеющимся данным литературы, в общей популяции ПКТ является надежным маркером развития инфекционных осложнений и сепсиса, причем его диагностическая значимость равна либо выше таковой у ИЛ-6 [10, 11].

Однако при наличии цирроза печени, а также в раннем периоде после трансплантации печени ситуация меняется, и как значение ПКТ, так и его динамика теряют свою прогностическую значимость, уступая диагностическое первенство ИЛ-6 [12, 13].

Полученные нами данные свидетельствуют в пользу сформулированной гипотезы о преимуществе использования значений ИЛ-6 по сравнению со значениями СРБ [13] и ПКТ в оценке и прогнозировании инфекционных осложнений в раннем послеоперационном периоде в группе пациентов после ОТП. Недостатком проведенного исследования является небольшой объем выборки (45 больных). В дальнейшем для подтверждения полученных данных необходимо проведение

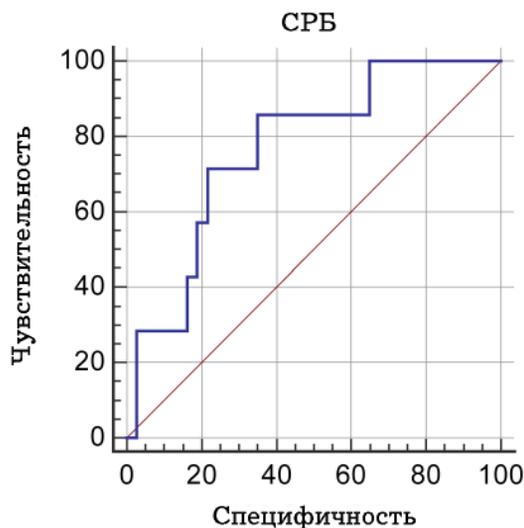


Рис. 7. Характеристическая кривая С-реактивного белка [12] на 5-е сутки после трансплантации печени как предиктора развития инфекционных осложнений в раннем послеоперационном периоде (критерий С-реактивного белка более 30,2 с чувствительностью 85,7% и специфичностью 64,9%; AUC = 0,768; $p = 0,004$)

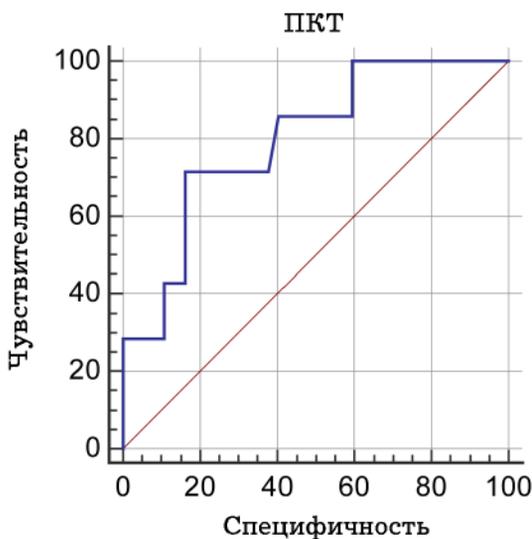


Рис. 8. Характеристическая кривая прокальцитонина на 5-е сутки после трансплантации печени как предиктора развития инфекционных осложнений в раннем послеоперационном периоде (с чувствительностью 71,4% и специфичностью 83,8%; AUC = 0,797; $p = 0,0011$)

исследований с большим объемом выборки пациентов.

В широком смысле результаты исследования отражают общебиологические закономерности последовательности восстановления функций трансплантата печени, а также взаимосвязь

синтетической и иммунной функций печени. В текущей концепции патогенеза формирования реакций системного воспаления на повреждение печень рассматривается как ключевой орган: его временная дисфункция в послеоперационном периоде приводит к ослаблению иммунного ответа на инфекцию [14]. Индукция реакций системного воспалительного ответа путем передачи сигнала внутрь клетки Купфера с последующей наработкой и освобождением провоспалительных цитокинов, главным из которых является ИЛ-6, инициирует острофазовый ответ с синтезом стимулирующих протеинов (СРБ, липополисахарид-связывающий протеин и др.) [15]. Таким образом можно объяснить закономерное повышение уровня ИЛ-6 как ключевого реактанта в формировании реакций воспаления и его взаимосвязь с последующим ростом уровня СРБ [13]. Закономерности отсроченного восстановления синтетической и иммунной функций трансплантанта печени нашли отражение и в предложенной в 2010 г. К.М. Olthoff et al. концепции ранней дисфункции трансплантата (РДТ). В качестве критериев РДТ авторами предложена оценка показателей, отражающих выделительную и синтетическую функции трансплантата (соответственно билирубина и МНО) на 7-е сутки после операции. В течение первых 6 суток послеоперационного периода, по мнению авторов, повышение вышеуказанных показателей отражает статус реципиента, а не функцию трансплантата [16].

Выводы

1. Дооперационные уровни маркеров воспаления (ПКТ, СРБ, ИЛ-6) у пациентов в раннем периоде после трансплантации печени не коррелируют с частотой развития послеоперационных инфекционных осложнений.

2. Высокие уровни всех трех упомянутых выше показателей на 5-е сутки после операции свидетельствуют о развитии инфекционных осложнений в раннем послеоперационном периоде после трансплантации печени.

3. Наибольшей диагностической эффективностью в отношении развития инфекционных осложнений в раннем послеоперационном периоде (0–30 суток) обладает ИЛ-6. Значение ИЛ-6 на 5-е сутки после операции более 40 пг/мл демонстрирует хорошую предиктивность (с чувствительностью 100% и специфичностью 82,9%; AUC = 0,945, $p = 0,0001$).

4. Согласно предложенной гипотезе, показатель ИЛ-6 на 5-е сутки после операции является надежным и объективным маркером развития ранних послеоперационных инфекционных

осложнений у пациентов после трансплантации печени, а его прогностическая ценность выше, чем у ПКТ и СРБ.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов
The authors state there are no conflicts of interest to declare**

Литература

- Maddrey W.C., Schiff E.R., Sorrell M.F. Transplantation of the liver. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
- Журавель С.В., Кузнецова Н.К., Черненко Т.В., Уткина И.И. Передача инфекционных возбудителей от донора органов реципиенту. Нужны ли изменения в оценке рисков? Трансплантология. 2015;(1):7–12.
- Jalan R., Fernandez J., Wiest R., et al. Bacterial infections in cirrhosis: A position statement based on the Conference 2013. J. Hepatol. 2014;60(6):1310–1324. PMID:24530646 DOI:10.1016/j.jhep.2014.01.024
- Eyraud D., Ayed S., Tanguy M. L., et al. Procalcitonin in liver transplantation: are high levels due to donors or recipients? Critical Care. 2008;12:R85. DOI:10.1186/cc6942
- Dembic Z. The Cytokines of the Immune System: The Role of Cytokines in Disease Related to Immune Response. Chapter 6: Cytokines of the Immune System: Interleukins. – Elsevier, Academic press. 2015: 143–239.
- Jani A., Chen P. Infections After Solid Organ Transplantation. Electronic resource. Medscape. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/430550-overview>
- Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B., et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest. 1992;101(6):1644–1655. PMID:1303622 DOI:10.1378/chest.101.6.1644
- Levy M.M., Fink M.P., Marshall J.C., et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit. Care Med. 2003;31(4):1250–1256. PMID:12682500 DOI:10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B
- Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W., et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Intensive Care Med. 2017;43(3):304–377. PMID:28101605 DOI:10.1007/s00134-017-4683-6
- Mokart D., Merlin M., Sannini A., et al. Procalcitonin, interleukin 6 and systemic inflammatory response syndrome (SIRS): early markers of postoperative sepsis after major surgery. Br J Anaesth. 2005;94(6):767–773. PMID:15849208 DOI:10.1093/bja/aei143
- Qu J., L X., Liu Y., Wang X. Evaluation of procalcitonin, c-reactive protein, interleukin 6 and serum amyloid as diagnostic biomarkers of bacterial infection in febrile patients. Indian J. Med. Res. 2015;141(3):315–321. PMID:25963492
- Lin S, Zhu Y, Huang Z, et al. Interleukin-6 as an early diagnostic marker for bacterial sepsis in patient with liver cirrhosis. J. Critical Care. 2015;30(4):732–738. PMID:25891645 DOI:10.1016/j.jcrc.2015.03.031
- Zant R., Melter M., Knoppke B., et al. Kinetics of Interleukin-6, procalcitonin and c-reactive protein after pediatric liver transplantation. Transplant. Proc. 2014;46(10):3507–3510. PMID:25498081 DOI:10.1016/j.transproceed.2014.08.048
- Дзядзько А.М., Щерба А.Е., Руммо О.О., и др. Парадокс: печеночная недостаточность «защищает» больного? Трансплантология. 2017;(1):52–70. DOI:10.23873/2074-0506-2017-9-1-52-70
- Takeuchi O., Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. Cell. 2010;140(6):805–820. PMID:20303872 DOI:10.1016/j.cell.2010.01.022
- Olthoff K.M., Kulik L., Samstain B., et al. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. Liver transplant. 2010;16(8):943–949. PMID:20677285 DOI:10.1002/lt.22091

References

1. Maddrey W.C., Schiff E.R., Sorrell M.F. *Transplantation of the liver*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
2. Zhuravel' S.V., Kuznetsova N.K., Chernen'kaya T.V., Utkina I.I. Transmission of infectious agents from the donor to the recipient. Do we need change in the risk assessment? *Transplantologiya*. 2015;(1):7–12. (In Russian).
3. Jalan R., Fernandez J., Wiest R., et al. Bacterial infections in cirrhosis: A position statement based on the Conference 2013. *J Hepatol*. 2014;60(6):1310–1324. PMID:24530646 DOI:10.1016/j.jhep.2014.01.024
4. Eyraud D., Ayed S., Tanguy M. L., et al. Procalcitonin in liver transplantation: are high levels due to donors or recipients? *Critical Care*. 2008;12:R85. DOI:10.1186/cc6942
5. Dembic Z. *The Cytokines of the Immune System: The Role of Cytokines in Disease Related to Immune Response*. Chapter 6: Cytokines of the Immune System: Interleukins. Elsevier, Academic press. 2015: 143–239.
6. Jani A., Chen P. Infections After Solid Organ Transplantation. *Medscape*. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/430550-overview>
7. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B., et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992;101(6):1644–1655. PMID:1303622 DOI:10.1378/chest.101.6.1644
8. Levy M.M., Fink M.P., Marshall J.C., et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003;31(4):1250–1256. PMID:12682500 DOI:10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B
9. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W., et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43(3):304–377. PMID:28101605 DOI:10.1007/s00134-017-4683-6
10. Mokart D., Merlin M., Sannini A., et al. Procalcitonin, interleukin 6 and systemic inflammatory response syndrome (SIRS): early markers of postoperative sepsis after major surgery. *Br J Anaest*. 2005;94(6):767–773. PMID:15849208 DOI:10.1093/bja/aei143
11. Qu J., L X., Liu Y., Wang X. Evaluation of procalcitonin, c-reactive protein, interleukin 6 and serum amyloid as diagnostic biomarkers of bacterial infection in febrile patients. *Indian J Med Res*. 2015;141(3):315–321. PMID:25963492
12. Lin S, Zhu Y, Huang Z, et al. Interleukin-6 as an early diagnostic marker for bacterial sepsis in patient with liver cirrhosis. *J Critical Care*. 2015;30(4):732–738. PMID:25891645 DOI:10.1016/j.jcrc.2015.03.031
13. Zant R., Melter M., Knoppke B., et al. Kinetics of Interleukin-6, procalcitonin and c-reactive protein after pediatric liver transplantation. *Transplant Proc*. 2014;46(10):3507–3510. PMID:25498081 DOI:10.1016/j.transproceed.2014.08.048
14. Dzyadz'ko A.M., Shcherba A.E., Rummo O.O., et al. Paradox: Does liver insufficiency protect the patient? A hypothesis. *Transplantologiya*. 2017;(1):52–70. (In Russian). DOI:10.23873/2074-0506-2017-9-1-52-70
15. Takeuchi O., Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*. 2010;140(6):805–820. PMID:20303872 DOI:10.1016/j.cell.2010.01.022
16. Olthoff K.M., Kulik L., Samstain B., et al. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. *Liver transplant*. 2010.16(8):943–949. PMID:20677285 DOI:10.1002/lt.22091