

ДИНАМИКА ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ У РОДИЛЬНИЦ ПОСЛЕ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ ПОД ТОТАЛЬНОЙ ВНУТРИВЕННОЙ АНЕСТЕЗИЕЙ

Волков А.О.

КУ «Днепродзержинская городская больница №9» ДООС, Днепродзержинск, Украина, e-mail: aleksei2009@i.ua

Целью исследования было изучить влияние тотальной внутривенной анестезии с искусственной вентиляцией легких эндотрахеальным методом на уровни провоспалительных (IL-6, TNF α) и противовоспалительных (IL-10) цитокинов в крови у рожениц после операции кесарево сечение. Обследовано 15 беременных женщин в сроке беременности 37–42 недель, которым проведено родоразрешение путем операции кесарева сечения в условиях тотальной внутривенной анестезии с искусственной вентиляцией легких эндотрахеальным методом. Установлено, что уровни IL-6 и IL-10 достоверно повышаются к третьему триместру беременности, тогда как концентрация TNF α достоверно снижается, а рост IL-6 преобладает над увеличением IL-10. При тотальной внутривенной анестезии с ИВЛ эндотрахеальным методом операции кесарева сечения уровень IL-6 достоверно резко увеличивается в первые сутки послеоперационного периода и значительно снижается к 5–7 суткам, хотя и остается повышенным, в то время как TNF α остается сниженным как в первые сутки послеоперационного периода, так и продолжает достоверно снижаться к 5–7 суткам. IL-10 повышенный с периода беременности не изменяет свои значения до 5–7 суток послеоперационного периода операции кесарево сечение при тотальной внутривенной анестезии. Уровень IL-6 значительно преобладает над увеличением противовоспалительного цитокина IL-10 в первые сутки, и практически уравнивается к 5–7-м суткам.

Ключевые слова: кесарево сечение, цитокины, анестезия.

THE DYNAMICS OF PARTURIENTS' PROINFLAMMATORY AND ANTIINFLAMMATORY CYTOKINES CHANGES AFTER CESAREAN SECTION UNDER THE TOTAL INTRAVENOUS ANESTHESIA

Volkov A.O.

Municipal Institution "Dniprodzerzhynsk City Hospital № 9" of Dnipropetrovsk Regional Council, Dniprodzerzhynsk, Ukraine, e-mail: aleksei2009@i.ua

The Goal: to study influence of total intravenous anesthesia on plasma proinflammatory and antiinflammatory cytokines levels of parturient women after a caesarean section. Having agreed with local ethics committee and obtained informed consent, 15 pregnant (at 37–42 weeks gestation, who delivered by the caesarean section under the total intravenous anaesthesia) were examined. Levels of IL-6, TNF α , IL-10 were determined: upon admission to the obstetrical department (P1), 24hours after the surgery (P2), on the 5-7th day after the surgery (P3). We set that at the third trimester of pregnancy levels of IL-6 and IL-10 are increase, while concentration of TNF α goes down, and the increase of IL-6 level dominates over the increase of IL-10 level. At total intravenous anesthesia IL-6 level significantly increases 24h after a surgery and extremely goes down by day 5-7, but remains increased, while TNF α kept its level on both in 24hours after a surgery and continues to decrease by day 5-7. IL-10 increased from the period of pregnancy does not change the values by 5-7th day after caesarean section under the total intravenous anaesthesia. The increase of IL-6 level dominates over the increase of IL-10 level.

Keywords: caesarean section, antiinflammatory cytokines, anaesthesia.

Межклеточная сигнализация в иммунной системе осуществляется путем непосредственного контактного взаимодействия клеток или с помощью медиаторов межклеточных взаимодействий. При изучении дифференцировки иммунокомпетентных и гемопоэтических клеток, а также механизмов межклеточного взаимодействия, формирующих иммунный ответ, была открыта большая и разнообразная группа растворимых медиаторов белковой природы – молекул-посредников («белков связи»),

участвующих в межклеточной передаче сигналов и названных в последующем цитокинами. Гормоны обычно исключают из этой категории на основании эндокринного (а не паракринного или аутокринного) характера их действия. Вместе с гормонами и нейромедиаторами они составляют основу языка химической сигнализации, путем которой в многоклеточном организме регулируется морфогенез и регенерация тканей. В положительной и отрицательной регуляции иммунного ответа им принадлежит центральная роль. К настоящему времени у человека обнаружено и изучено в той или иной степени уже более 100 цитокинов, и постоянно появляются сообщения об открытии новых [3].

Между нервной и иммунной системами существуют множественные связи, которые обеспечивают физиологическую иммунорегуляцию [2].

Нервная и эндокринная системы не могут вмешиваться в специфический иммунный ответ, но они способны влиять на его интенсивность, кинетику и локализацию. С другой стороны, продукты активированной иммунной системы могут генерировать обратный сигнал, способный угнетать, усиливать или регулировать активность нейронов. Цитокины IL-1 и IL-6 оказывают трофическое влияние на нейроны и глиальные клетки, способны поддерживать жизнеспособность и усиливать рост культивируемых нейронов. IL-1 инициирует процессы синтеза и секреции релизинг-факторов гормона роста, кортикотропина, соматостатина, гормонов коры надпочечников, АКТГ и инсулина, изменяет уровень норадреналина в гипоталамусе, а также осуществляет связь между нейроэндокринной и иммунной системами. IL-1, IL-6, TNF α , IFN α регулируют продукцию белково-пептидных и стероидных гормонов эндокринными железами. TNF α может угнетать синтез нейротрофинов и активность холинацетилтрансферазы [1].

В осуществлении нейроиммунных взаимодействий участвуют регуляторные факторы, воздействующие на обе системы. Эти факторы синтезируются как в нервной, так и в иммунной системе, имеют идентичную структуру, воспринимаются идентичным рецепторным аппаратом нейронов и иммуноцитов, модулируя их специфические функции. Несмотря на межуровневый многократный контроль, возможны нарушения нейроиммунной регуляции. Некомпенсированные нарушения синтеза нейроиммунорегуляторов в ЦНС или изменение секреции регуляторных факторов в органах иммуногенеза, а также недостаточная или избыточная экспрессия соответствующего рецепторного аппарата на иммунокомпетентных клетках могут приводить к расстройствам нервной регуляции функций иммунной системы [2].

В иммунной реакции участвуют как провоспалительные, так и противовоспалительные цитокины, и их количества находятся в определенном равновесии. Правильная точка этого равновесия является условием успешного подавления возбудителей

заболевания и последующего «выключения» конкретного иммунного ответа. Нарушение этого равновесия может приводить к тяжелым патологическим последствиям, поскольку либо иммунная система оказывается не в состоянии подавить возбудителей, либо после подавления иммунный ответ продолжается. В частности, существенный избыток провоспалительных или существенный недостаток противовоспалительных цитокинов может приводить к хроническим воспалениям [4].

Цитокины играют важную роль в центральных механизмах регуляции физиологических функций организма при стрессорных эмоциональных нагрузках. Характер индивидуальной устойчивости организма к стрессорным воздействиям является важным фактором, определяющим специфику взаимодействия медиаторов иммунной системы с нейромедиаторами, и специфичность их участия в активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, в механизмах формирования эмоционального стресса, а также характерные изменения поведения, снижение коммуникативной и исследовательской активности [5].

Во многих работах [1,8] установлена причинно-следственная связь нейровоспаления с послеоперационной когнитивной дисфункцией (ПОКД). На моделях животных доказана зависимость ПОКД от длительности операции и анестезии, которая коррелирует с изменениями провоспалительных цитокинов.

Цель исследования – изучить влияние тотальной внутривенной анестезии с искусственной вентиляцией легких эндотрахеальным методом на уровни провоспалительных (IL-6, TNF α) и противовоспалительных (IL-10) цитокинов в крови у родильниц после операции кесарево сечение.

Материалы и методы исследований

В КУ «Днепродзержинская ГБ № 9» ДОС обследовано 15 беременных женщин в сроке беременности 37–42 недель (табл.1), которым проведено родоразрешение путем операции кесарево сечения в условиях тотальной внутривенной анестезии с искусственной вентиляцией легких эндотрахеальным методом. Критерии исключения: возраст до 18 и более 45 лет, срок беременности до 36 недель, преэклампсия тяжелой степени или эклампсия, декомпенсированная экстрагенитальная патология, сахарный диабет, психические заболевания, признаки бактериальной или вирусной инфекции, микозов, отказ женщины от участия в исследовании на любом из его этапов, использование кетамина в анестезиологическом пособии.

Таблица 1

Характеристика женщин по возрасту и сроку беременности

Показатель	Данные
Возраст, годы	28,40 (19-42)
Срок беременности, недель	39,20 (37-42)
Всего	15

Анестезия проводилась по методике для кесаревого сечения, согласно приказа МОЗ Украины №977 от 27.12.2011 [7]. Тотальная внутривенная анестезия с искусственной вентиляцией легких эндотрахеальным методом (ТВВА с ИВЛ): тиопентал натрия 4 мг/кг, сукцинилхолин 1–1,5 мг/кг, после извлечения плода – фентанил, по схеме 10–5-3 мкг/кг/час и диазепам 10 мг.

В послеоперационном периоде женщины получали НПВС (кеталонг) 2,0 мл дважды в день внутримышечно. У всех пациенток послеоперационная боль была менее 30–40 мм по нумерической шкале боли в первые сутки послеоперационного периода, таким образом, опиаты не назначались.

Длительность операции кесарево сечение 27,1±2,3 мин. Осложнений операции и анестезии не было. Гемодинамические нарушения у исследуемых пациенток не зарегистрированы.

Концентрацию цитокинов определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА). Использовали наборы реактивов ЗАО «Вектор-Бест» А-8756 для TNF- α с диапазоном измеряемых концентраций: 0–250 пг/мл. Для IL-6 использовали набор реактивов HumanIL-6 ELISAKitDiacclone (Франция) с диапазоном измеряемых концентраций: 0-200 пг/мл. Уровень IL-10 измеряли с помощью набора реактивов HumanIL-10 ELISAKitDiacclone (Франция) с диапазоном измеряемых концентраций: 0–400 пг/мл. Забор крови для анализов производили: 1) при поступлении женщины в родильное отделение, 2) через 1 сутки после операции, 3) при выписке (5–7 сутки послеоперационного периода).

Параметры региональной нормы для IL-6, TNF α и IL-10 были определены у 15 небеременных здоровых женщин в возрасте 25–40 лет. Забор крови произведен натощак в 9–11 часов утра. Норма для IL-6 составила 1,40±0,15 пг/мл (диапазон 0,92–1,67 пг/мл, $\sigma=0,34$). Для TNF α уровень нормальных значений составил 9,37±1,07 пг/мл (диапазон 4,50–12,7 пг/мл, $\sigma=3,17$). Норма для IL-10 составляла 4,50±0,28 пг/мл (диапазон 3,31–5,60 пг/мл, $\sigma=0,83$).

Для статистического анализа использовали методы параметрической и непараметрической статистики, пакет статистических функций для Excel'2010, статистическую программу для ПК Statistica 10.

Результаты и их обсуждение

Установлено, что исходно (в III триместре беременности) уровень IL-6 составил $4,13 \pm 0,52$ пг/мл (диапазон от 2,43 до 6,97 пг/мл), что достоверно превышало норму на 195 % ($p=0,004$).

На втором этапе исследования (через 1 сутки после операции кесарево сечение в условиях ТВВА+ИВЛ) уровень IL-6 составлял $55,12 \pm 5,23$ пг/мл (диапазон от 85,65 до 29,72 пг/мл), что достоверно превышало норму на 3837 % ($p<0,001$).

На третьем этапе исследования (5–7 сутки послеоперационного периода) уровень IL-6 составлял $9,93 \pm 1,50$ пг/мл (диапазон от 19,78 до 4,38 пг/мл). Концентрация IL-6 на этом этапе была выше нормы на 609,3 % и достоверно снижалась на 3227,7 % ($p<0,0001$). Также, выявлена достоверная разница между I и III этапами исследования ($p=0,0028$) (рис.1).



Рис. 1. Динамика концентрации IL-6 у пациенток после кесарева сечения при ТВВА

Таким образом, к третьему триместру беременности уровень IL-6 достоверно превышает норму. В послеоперационном периоде, после кесарева сечения при ТВВА, его уровень достоверно резко увеличивается на 1-е сутки, а к 5–7 суткам значительно снижается, хотя и остается повышенным. Резкое увеличение концентрации IL-6, вероятно, происходит в ответ на хирургическую травму, анестезию, а также для запуска коагуляционного каскада и активации тканевого фактора, активации гемопоза.

Анализ динамики изменения TNF α выявил, что его средний уровень в III триместре беременности составил $1,99 \pm 0,62$ пг/мл (диапазон от 1,11 до 5,34 пг/мл), что на 78,8 % было ниже установленной нормы ($p<0,0001$). На втором этапе исследования (через 1 сутки после операции кесарево сечение в условиях ТВВА+ИВЛ) уровень TNF α составлял $1,57 \pm 0,19$ пг/мл (диапазон от 0,69 до 2,82 пг/мл) и был ниже предела нормальных значений ($9,37 \pm 1,07$ пг/мл) на 83,2 %, а исходного уровня на 4,4 %. Разница между этапами недостоверна ($p=0,15$).

На третьем этапе исследования (5–7 сутки послеоперационного периода) уровень TNF α составлял $0,61 \pm 0,12$ пг/мл (диапазон от 0,16 до 1,17 пг/мл). Концентрация TNF α на этом этапе была ниже нормы на 93,5 % и достоверно, на 10,3 % ниже, чем на втором этапе

исследования ($p=0,0002$). Разница между I и III этапами исследования также была достоверной ($p=0,0002$) (рис.2).

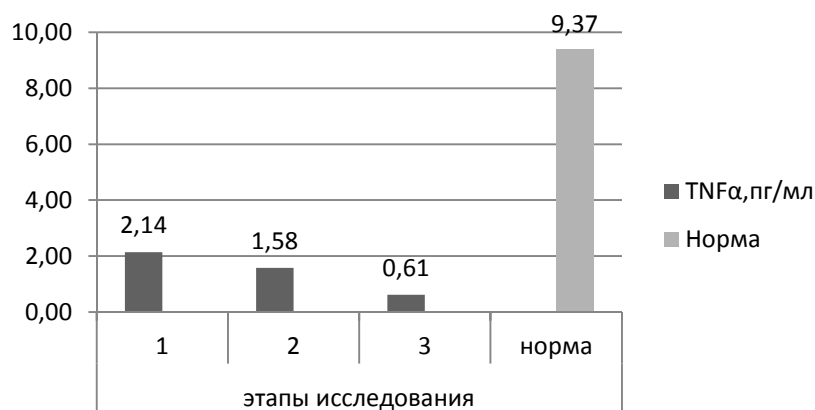


Рис. 2. Динамика концентрации TNFα у пациенток после кесарева сечения при ТВВА

Анализ концентрации IL-10 в сыворотке крови исходно (у беременных в III триместре) показал, что его среднее содержание составляло $6,27 \pm 0,40$ пг/мл (диапазон от 4,64 до 9,28 пг/мл), что достоверно превышало установленную региональную норму на 39,3 % ($p=0,004$). На втором этапе исследования (через 1 сутки после операции кесарево сечение в условиях ТВВА+ИВЛ) уровень IL-10 составлял $6,26 \pm 0,40$ пг/мл (диапазон от 3,98 до 9,87 пг/мл), что превышало норму на 39,1 %, и было меньше исходного значения на 0,2 %. Разницы между этапами не было ($p=0,99$). На третьем этапе исследования (5–7 сутки послеоперационного периода) уровень IL-10 составлял $6,23 \pm 0,46$ пг/мл (диапазон от 3,13 до 9,70 пг/мл). Концентрация IL-10 на этом этапе на 38,4 % превышала норму. Разница между II и III этапами исследования составила 0,7 % и была недостоверной ($p=0,95$). Также, не выявлена достоверная разница между I и III этапами исследования ($p=0,95$) (рис. 3).

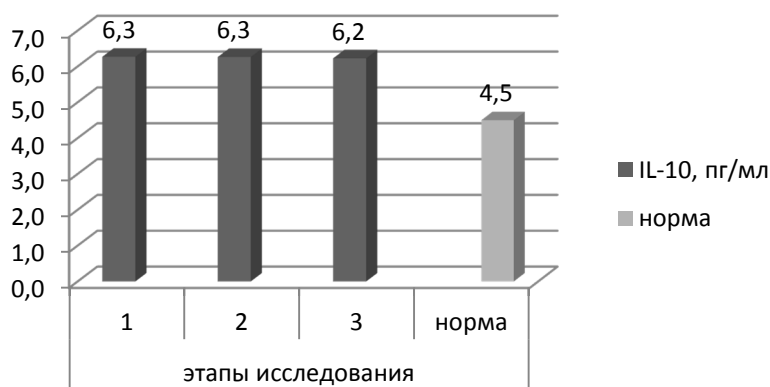


Рис. 3. Динамика концентрации IL-10 у пациенток после кесарева сечения при ТВВА

При ТВВА с ИВЛ кесарева сечения уровень провоспалительных цитокинов (рис. 4): IL-6 резко увеличивался в первые сутки послеоперационного периода и значительно снижался к 5–7 суткам, хотя и оставался повышенным, в то время как TNFα оставался сниженным как в первые сутки послеоперационного периода, так и продолжал достоверно

снижаться к 5–7 суткам. Снижение концентрации TNF α , вероятно, обусловлено перестройкой иммунной системы во время беременности (липидный метаболизм, коагуляция, устойчивость к инсулину, функционирование эндотелия), а также как «самопредотвращение» организмом чрезмерной активации фибринолиза (и, как следствие, кровотечения в родах), отрицательных гемодинамических сдвигов (с последующим шоком).

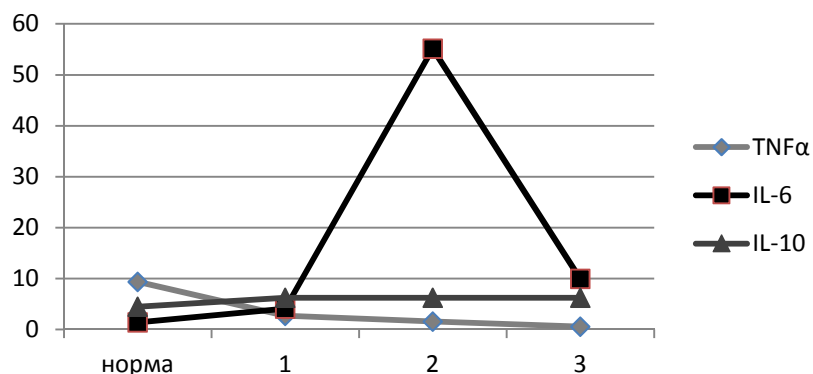


Рис. 4. Соотношение уровней IL-6, TNF α и IL-10 после кесарева сечения при ТВВА с ИВЛ

Противовоспалительный цитокин IL-10 повышенный с периода беременности не изменял свои значения к 5–7 суткам послеоперационного периода при ТВВА с ИВЛ. Что, вероятно, играет важную роль в регуляции гиперкоагуляционного каскада (за счет ингибирования экспрессии тканевого фактора), а также для предотвращения воспаления (за счет угнетения синтеза TNF α и тканевого фактора). Тотальная внутривенная анестезия при кесаревом сечении не влияла на уровень IL-10.

Выводы:

1. Уровень провоспалительного цитокина IL-6 достоверно повышается к третьему триместру беременности, тогда как концентрация TNF α достоверно снижается.
2. Уровень противовоспалительного цитокина IL-10 к третьему триместру беременности достоверно превышает норму.
3. В конце III триместра беременности рост провоспалительного цитокина IL-6 преобладает над увеличением противовоспалительного цитокина IL-10.
4. При тотальной внутривенной анестезии с ИВЛ эндотрахеальным методом операции кесарева сечения уровень провоспалительного цитокина IL-6 достоверно резко увеличивается в первые сутки послеоперационного периода и значительно снижается к 5–7 суткам, хотя и остается повышенным, в то время как TNF α остается сниженным как в первые сутки послеоперационного периода, так и продолжает достоверно снижаться к 5–7 суткам.
5. Противовоспалительный цитокин IL-10 повышенный с периода беременности не изменяет свои значения до 5–7 суток послеоперационного периода операции кесарево сечение при тотальной внутривенной анестезии с ИВЛ эндотрахеальным методом.

6. Уровень провоспалительного цитокина IL-6 значительно преобладает над увеличением противовоспалительного цитокина IL-10 в первые сутки, и практически уравниваются к 5–7-м суткам после операции кесарево сечение при тотальной внутривенной анестезии с ИВЛ эндотрахеальным методом.

Список литературы

1. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т.3 – № 2 – С. 16-32.
2. Сотникова Н.Ю., Громова О.А., Новикова Е.А. Нейроиммуномоделирующие свойства церебролизина // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т.3. – № 2. – С. 34-39.
3. Цитокины человека и связанные с ними молекулы / интернет-ресурс: Информационный портал по лабораторной диагностике //режим доступак журналу <http://laboratory.rusmedserv.com/immunstatus/citokin/.html> – Название с титул. экрана.
4. Цитокины, цитокиновый баланс и препараты на основе цитокинов / интернет-ресурс: Pharm-phorum.ru – фармакологические форумы //режим доступак журналу <http://pharm-forum.ru/index.php?showtopic=7807.html> – Название с титул. экрана.
5. Цыганок С.С., Парахонский А.П. Влияние цитокинов на функции нервных клеток // Современные наукоемкие технологии. – 2007. – № 2. – С. 81-82.
6. Economos A, Wright CB, Moon YP, Rundek T, Rabbani L, Paik MC, Sacco RL, Elkind MS. Interleukin 6 plasma concentration associates with cognitive decline: the northern Manhattan study / *Neuroepidemiology*. 2013; 40(4):253-9.
7. The Ukrainian Clinical guidelines in obstetrical care “Cesarean section”. Ministry of Health of Ukraine the Command No 977, 27.12.2011 (in Ukrainian).
8. Wan Y, Xu J, Ma D, Zeng Y, Cibelli M, Maze M. Postoperative impairment of cognitive function in rats: a possible role for cytokine-mediated inflammation in the hippocampus / *Anesthesiology*. 2007; 106(3): 436-43.

Рецензенты:

Клигуненко Е.Н., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», г. Днепропетровск;

Сорокина Е.Ю., д.м.н., профессор кафедры анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», г. Днепропетровск.