

Уровень противовоспалительного цитокина IL-10 в крови у родильниц после кесарева сечения при тотальной внутривенной анестезии

А.О.Волков

КУ «Днепродзержинская городская больница №9» ДОО
Днепродзержинск, Украина

В работе изучен уровень противовоспалительного цитокина IL-10 в крови у родильниц после операции кесарево сечение при тотальной внутривенной анестезии. Обследовано 15 беременных женщин в сроке беременности 37-42 недели, которым проведено родоразрешение путем операции кесарево сечение в условиях тотальной внутривенной анестезии. Установлено, что уровень противовоспалительного цитокина IL-10 к третьему триместру беременности достоверно превышает норму. Тотальная внутривенная анестезия при кесаревом сечении не влияет на уровень IL-10: при тотальной внутривенной анестезии с ИВЛ эндотрахеальным методом концентрация IL-10 не изменяется через 24 часа после операции кесарева сечения и остается на прежнем уровне к 5-7 суткам.

Ключевые слова: кесарево сечение, цитокины, анестезия.

ВВЕДЕНИЕ

Цитокины являются полипептидами или белками, часто гликозилированными, большинство из них имеют молекулярную массу от 5 до 50 кДа. Биологически активные молекулы цитокинов могут состоять из одной, двух, трех и более одинаковых или разных субъединиц. Цитокины не имеют антигенной специфичности биологического действия. Они влияют на функциональную активность клеток, принимающих участие в реакциях врожденного и приобретенного иммунитета. Тем не менее, воздействуя на Т- и В-лимфоциты, цитокины

способны стимулировать индуцированные антигенами процессы в иммунной системе [4].

Цитокины синтезируются в ответ на стимуляцию короткой промежуток времени. Синтез прекращается за счет разнообразных механизмов ауторегуляции, включая повышенную нестабильность РНК, и за счет существования отрицательных обратных связей, опосредуемых простагландинами, кортикостероидными гормонами и другими факторами. Цитокины обладают плеiotропностью биологического действия. Один и тот же цитокин может действовать на многие типы клеток, вызывая различные эффекты в зависимости от вида клеток-мишеней. Плеiotропность действия цитокинов обеспечивается экспрессией рецепторов цитокинов на разных по происхождению и функциям типах клеток и проведением сигнала с использованием нескольких разных внутриклеточных мессенджеров и транскрипционных факторов [7].

Для цитокинов характерна взаимозаменяемость биологического действия. Несколько разных цитокинов могут вызывать один и тот же биологический эффект либо обладать похожей активностью. Цитокины индуцируют либо подавляют синтез самих себя, других цитокинов и их рецепторов. Цитокины могут влиять на пролиферацию, дифференцировку и функциональную активность клеток-мишеней [8].

Wieck A. и соавт. (2013) [9] установили, что линейная регрессия указывает на повышенную кортикальную экспрессию NR2A NMDA рецептора субъединицы у подростков, что предотвращало IL-10. Воспалительное повреждение внутри нейрона может происходить путем аномальной глутаматэргической активности в префронтальной коре.

IL-10 является одним из основных ингибиторов синтеза провоспалительных цитокинов, подавляет активность макрофагов и избыточ-

ный рост эндотелия. Имеются данные, что IL-10 защищает мозг от ишемических повреждений, и что его определение должно быть включено в оценку больных инсультом, а низкий уровень IL-10 является показанием для проведения цитопротективной терапии [1].

Основными клетками-продуцентами цитокинов являются Т-хелперы и макрофаги, которые выполняют главные функции в поддержке приобретенного и врожденного иммунитета. Т-хелперы 1 типа (Тх1) продуцируют IL-2 и INF- γ , тогда как Т-хелперы 2 типа (Тх2) – IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 и IL-13 [6].

Интерлейкин-10 (IL-10) относится к числу противовоспалительных цитокинов. Его продуцентами могут быть моноциты, макрофаги, активированные Т-хелперы. Обращает на себя внимание способность самих макрофагов продуцировать этот цитокин, являющийся для них сильнейшим ингибитором. IL-10 ингибирует продукцию IFN- γ у Т-лимфоцитов, продукцию всех провоспалительных цитокинов макрофагами, экспрессию рецепторов TNF α и IL-12. Способность IL-10 ингибировать продукцию IL-1, IL-6, TNF α макрофагами и их окислительный взрыв связана с его способностью угнетать продукцию IL-12. Как правило, макрофаги продуцируют и секретируют последовательно провоспалительные цитокины, в том числе IL-12, а затем IL-10, но с преобладанием IL-12. Однако иногда продукция IL-10 резко усиливается. При этом избыток IL-10 ведет к снижению противоинфекционной защиты и развитию хронических инфекций [2].

IL-10, продуцируемый тучными клетками и эозинофилами, активирует гуморальный и подавляет клеточный иммунный ответ. IL-10 является важнейшим противовоспалительным цитокином. In vitro показана его способность угнетать синтез цитокинов TNF α , IL-1, IL-8. Введение IL-10 мышам перед применением эндотоксина предотвращает продукцию TNF α и позволяет улучшить выживаемость, тогда как при введении антител к IL-10 возрастает содержание TNF α в сыворотке, что сопровождалось ростом летальности. Также IL-10 рассматривается как наиболее значимый антиатерогенный цитокин. IL-10 потенциально может тормозить коагуляционный ответ за счет ингибирования экспрессии тканевого фактора. Является естественным ингибитором ядерного фактора, который играет универсальную роль в развитии воспалительного каскада различной этиологии. Показано, что АТ III активирует экспрессию противовоспалительного цитокина IL-10 [5].

Целью исследования было изучить уровень противовоспалительного цитокина IL-10 в крови у рожениц после операции кесарево сечение при тотальной внутривенной анестезии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В КУ «Днепродзержинская ГБ №9» ДОО» обследовано 15 беременных женщин в сроке беременности 37-42 недели (табл. 1), которым проведено родоразрешение путем операции кесарево сечение 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.

Анестезия проводилась по методике для кесарева сечения, согласно приказу МОЗ Украины №977 от 27.12.2011 г. [3]. Тотальная внутривенная анестезия с искусственной вентиляцией легких эндотрахеальным методом (ТВВА с ИВЛ): тиопентал натрия 4 мг/кг, суцинилхолин 1-1,5 мг/кг, после извлечения плода – фентанил по схеме 10-5-3 мкг/кг/час и диазепам 10 мг. Глубина анестезии контролировалась с помощью BIS-индекса (монитор BISX Module, BIS™ Covidient, США).

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

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.

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

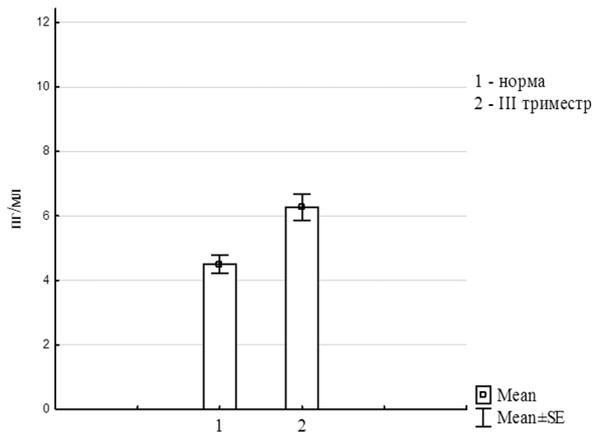


Рис. 1. Концентрация IL-10 в третьем триместре беременности.

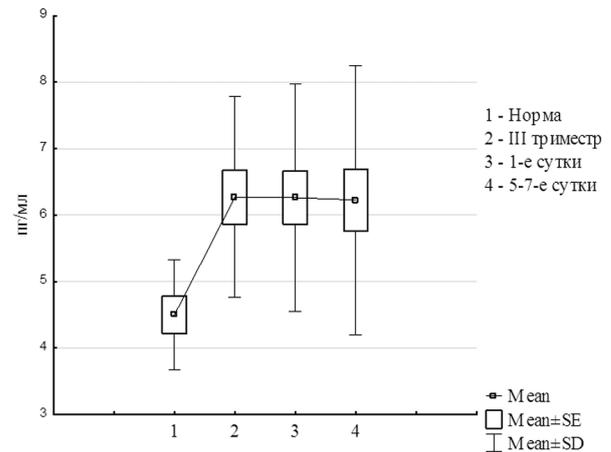


Рис. 2. Динамика концентрации IL-10 у пациенток после кесарева сечения при ТВВА.

Концентрацию IL-10 определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью набора реактивов Human IL-10 ELISA kit Diaclone (Франция) с диапазоном измеряемых концентраций 0-400 пг/мл. Забор крови для анализов производили: 1) при поступлении беременной женщины в родильное отделение, 2) через 1 сутки после операции, 3) при выписке (5-7 сутки послеоперационного периода).

Параметры региональной нормы для 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-10 составляла $4,50 \pm 0,28$ 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, статистическая программа для ПК Statistica 10.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ концентрации IL-10 (рис. 1) 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 вторым и третьим этапами исследования составила 0,7% и была недостоверной ($p=0,95$). Также не выявлена достоверная разница между первым и третьим этапами исследования ($p=0,95$) (рис. 2).

Таким образом, уровень IL-10 достоверно повышался к третьему триместру беременности, 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 и тканевого фактора). Тотальная внутривенная анестезия при кесаревом сечении не влияла на уровень IL-10.

ВЫВОДЫ

1. Уровень противовоспалительного цитокина IL-10 к третьему триместру беременности достоверно превышает норму.

2. Тотальная внутривенная анестезия при кесаревом сечении не влияет на уровень IL-10: при тотальной внутривенной анестезии с ИВЛ эндотрахеальным методом концентрация IL-10 не изменяется через 24 часа после операции кесарево сечение и остается на прежнем уровне к 5-7 суткам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Интерлейкин-10 (ИЛ-10, Interleukin 10, IL-10) / Офіційний сайт компанії INVITRO (електронний ресурс). — Режим доступу до журналу: <http://www.invitro.ru/analizes/for-doctors/138/2488>
 2. Интерлейкин 10, 4. Роли интерлейкина 10 и 4 при воспалении / Интернет-ресурс MedUniver. — Режим доступу до журналу: <http://meduniver.com/Medical/pulmonologia/108.html>
 3. Наказ МОЗ України від 27.12.2011 р. №977 «Про внесення змін до наказу МОЗ України від 15.12.2003 р. №582 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги».
 4. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции / А.С.Симбирцев // Цитокины и воспаление. — 2004. — Т. 3, №2. — С. 16-23
 5. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике: Руководство для врачей / Под ред. А.Д.Макацария. — М.: Медицинское информационное агентство, 2011. — 1056 с.
 6. Фрейдлин И.С. Система мононуклеарных фагоцитов / И.С.Фрейдлин. — М.: Медицина, 1984. — 272 с.
 7. Akira S. Toll-like receptor signaling / S.Akira, K.Takeda // Nature Rev.Immunol. — 2004. — Vol. 4. — P. 499-511
 8. Beutler B. Innate immunity: an overview / B.Beutler // Mol. Immunol. — 2004. — Vol. 40. — P. 845-859
 9. Wieck A. Evidence for a neuroinflammatory mechanism in delayed effects of early life adversity in rats: relationship to cortical NMDA receptor expression / Brain Behav / A.Wieck, S.L.Andersen, H.C.Brenhouse // Immun. — 2013. — Vol. 28. — P. 218-226.
- О.О.Волков. Рівень протизапального цитокіну ІЛ-10 у крові породіль після кесарева розтину при тотальній внутрішньовенній анестезії. Дніпродзержинськ, Україна.**
Ключові слова: кесарів розтин, цитокіни, анестезія.
 У роботі вивчений рівень протизапального цитокіну ІЛ-10 в крові у породіль після операції кесарів розтин при тотальній внутрішньовенній анестезії. Обстежено 15 вагітних жінок у терміні вагітності 37-42 тижні, яким проведено розродження шляхом операції кесарів розтин в умовах тотальної внутрішньовенної анестезії.
 Отримано, що рівень протизапального цитокіну ІЛ-10 до третього триместру вагітності достовірно перевищує норму. Тотальна внутрішньовенна анестезія кесарева розтину не впливає на рівень ІЛ-10: при тотальній внутрішньовенній анестезії концентрація ІЛ-10 не змінюється через 24 години після операції кесарів розтин й залишається на попередньому рівні до 5-7 доби.
- О.О.Volkov. Level of serum antiinflammatory cytokine IL-10 of parturients after caesarian section under the total intravenous anesthesia. Dniprodzerzhynsk, Ukraine.**
Keywords: caesarian section, antiinflammatory cytokines, anaesthesia.
 The Goal of this research is to study the dynamic of serum antiinflammatory cytokine IL-10 level of parturients after caesarian section under total intravenous anaesthesia.
 Conclusions. At the end of the 3rd trimester of pregnancy IL-10 level goes up. The total intravenous anesthesia of the caesarean sections does not influence the level of IL-10: at total intravenous anesthesia concentration of IL-10 does not change 24 hours after caesarean section, and remains former level by day 5-7.

Надійшла до редакції 13.06.2013 р.