

Abstract**Volkov O.O.**

State Institution "Dniprodzerzhynsk municipal clinic No9"
Dnipropetrovs'k Regional
Council
Dniprodzerzhynsk, 51934,
Ukraine

INHALATION VERSUS TOTAL INTRAVENOUS ANAESTHESIA DURING CESAREAN SECTION: DOES THE ANESTHETIC TECHNIQUE INFLUENCE SERUM LEVELS OF PROINFLAMMATORY AND ANTIINFLAMMATORY CYTOKINES

Introduction. The great number of works confirms a working hypothesis, that neuroinflammation has impact on development of the postoperative cognitive dysfunctions. The surgery duration and anaesthesia duration influence the postoperative cognitive dysfunctions was proven on animal models. This effect correlates with the changes of proinflammatory cytokines.

The goal of this study was to investigate influence of the anesthetic technique (inhalation versus total intravenous anaesthesia) for cesarean section on parturients' plasma levels of proinflammatory (IL-6 and TNF-alpha) and antiinflammatory (IL-10) cytokines after surgery.

Materials and methods

Having agreed with local ethics committee and obtained informed consent, 64 pregnant (at 37-42 weeks gestation, who delivered by the caesarian section) were examined. The women were divided into two groups depending on maintenance of anaesthesia. For 1st group (n=30) was prescribed inhalation anaesthesia (IA). 2nd group (n=34) received total intravenous anaesthesia (TIVA). Criteria of exception were: age to 18 and 45 more than, term of pregnancy to 36 weeks, severe preeclampsia or eclampsia, decompensated extragenital pathology, diabetes mellitus, psychical diseases, signs of bacterial or viral infection, mycoses, abandonment of woman from participating in the research at any of it stages, use ketamine in an anaesthetic manual. Inhalation anaesthesia: induction - thiopental sodium (5 mgs/kg), maintenance - sevofluran 1,3 vol.%, in fresh gas flow 1,5 L/min. Relaxation – succinilcholinum (1-1,5 mgs/ kg). There were phentanyl (0,05 mgs/of ml - 4 mls) and diazepamum (10 mgs) after newborn extraction. Maintenance of analgesia is a phentanyl in a dose 0,05 mgs/of ml is a 1 ml having approaching of BIS by 60. TIVA: induction - thiopental sodium (4 mgs/of kg), relaxation - succinilcholinum (1-1,5 mgs/of kg). Anaesthesia controlled by BISX Module, BIS™ Covidient, USA in both groups. The cytokines concentration was determined by the method of IFA analysis. We used on the kits of reagents JSC "Vector-Best" A- 8756 for TNF α with the range of measureable concentrations: 0-250 pg/ml. For IL - 6 was used on the kit of reagents Human IL-6 ELISA kit Diaclone (France) with the range of measureable concentrations: 0-200 pg/ml. The blood samples for analyses were taken: upon admission to the obstetrical department (P1), 24hours after the surgery (P2), on the 5-7th day after the surgery (P3).

Parameters of regional norm for IL-6 and TNF α were measured for 15 unpregnant healthy women in age 25-40. The blood samples for analyses were taken on an empty stomach at 9-11 a.m. The Normal val-

ue for IL-6 was $1,40 \pm 0,15$ pg/ml (range 0,92-1,67 pg/ml, $\sigma=0,34$). For TNF α a level of normal values was $9,37 \pm 1,07$ pg/ml (range 4,50-12,7 pg/ml, $\sigma=3,17$).

Results and Discussion.

The study shows that the features of cytokine profile of pregnant at 37-42 weeks gestation are conditioned by the reliable increasing of levels both IL-6 and IL-10, but IL-6 level significantly dominates. However level of proinflammatory TNF α is reliable decreased. The cytokine profile after a caesarian section for pregnant at 37-42 weeks gestation is reliable correlated to the anesthetic technique.

After inhalation anaesthesia with sevofluran, as well as at TIVA level of proinflammatory IL-6 has a pike rising in 24 postoperative hours, with a progressive decreasing by 5-7 day after surgery. Moreover IL-6 increasing in 24 hours after cesarean section at TIVA is more expressed and one decreasing by 5-7 day considerably less than at inhalation anaesthesia. In addition inhalation anaesthesia does not influence on the level of proinflammatory TNF α after surgery, while TIVA keep on decreasing initially low level of TNF α . TIVA does not influence the level of antiinflammatory IL-10 in a postoperative period, while after inhalation anaesthesia it normalization starts already from the first day after cesarean section.

As a result inhalation anaesthesia assists to cytokine profile normalization by 5-7 day after caesarean section.

Keywords: sevofluran, general anaesthesia, caesarian section, cytokines.

Corresponding author: *aleksei2009@i.ua

Резюме

Волков О.О.

Комунальний Заклад «Дніпродзержинська міська лікарня №9»
Дніпропетровської Обласної
Ради, ул.Аношкіна, 72,
Днепродзержинск,
51934, Україна,

ІНГАЛЯЦІЙНА АБО ТОТАЛЬНА ВНУТРІШНЬОВЕННА АНЕСТЕЗІЯ ПРИ КЕСАРЕВОМУ РОЗТИНІ: ЧИ ВПЛИВАЄ МЕТОД АНЕСТЕЗІЇ НА РІВНІ ПРО- ТА ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ

Мета дослідження - вивчити вплив інгаляційної і тотальної внутрішньовенної анестезії при операції кесарів розтин на рівні прозапальних (IL-6, TNF α) і протизапальних (IL-10) цитокінів у крові в породіль у післяопераційному періоді.

Обстежено 64 жінки в терміні вагітності 37-42 тижні. Критерії включення в дослідження: вік 18-45 років, вагітність в терміні 37-42 тижні, операція кесарів розтин (планове або ургентне), компенсована екстрагенітальна патологія, інформована згода пацієнтки на участь в дослідження.

Залежно від методу анестезії жінки були розділені на 2 групи. У 1 групу (n=30) були включені жінки, у яких використали інгаляційну анестезію. Другу групу (n=34) склали жінки, що оперувалися під тотальною внутрішньовенною анестезією. Показано, що цитокіновий профіль після операції кесарів розтин у вагітних у терміні 37-42 тижні достовірно пов'язаний з методом анестезії. Після інгаляційної анестезії з севофлюраном, також як і при тотальній внутрішньовенній рівень прозапального IL-6 шпильовидно підвищується у першу післяопераційну добу, з прогресивним зниженням до 5-7 доби. Проте його підйом в першу добу після кесарева розтину



при тотальній внутрішньовенній анестезії більше виражений, і зниження до 5-7 доби значно менше, ніж при інгаляційній анестезії. Інгаляційна анестезія не впливає на рівень прозапального TNF α у післяопераційному періоді кесарева розтину, тоді як при тотальній внутрішньовенній анестезії початково знижений рівень TNF α продовжує знижуватися. Тотальна внутрішньовенна анестезія істотно не впливає на рівень протизапального IL-10 в післяопераційному періоді, тоді як при інгаляційній анестезії його нормалізація відбувається вже з першої післяопераційної доби. Інгаляційна анестезія сприяє більшій нормалізації цитокінового профілю до 5-7 доби після операції кесарів розтин.

Ключові слова: севофлюран, загальна анестезія, кесарів розтин, цитокіни.

Резюме

Волков А.О.

*Коммунальное Учреждение
«Днепродзержинская городская
клиническая больница №9»
Днепропетровского Областного
Совета, ул.Аношкина, 72,
Днепродзержинск,
51934, Украина,*

ИНГАЛЯЦИОННАЯ ИЛИ ТОТАЛЬНАЯ ВНУТРИВЕННАЯ АНЕСТЕЗИЯ ПРИ КЕСАРЕВОМ СЕЧЕНИИ: ВЛИЯЕТ ЛИ МЕТОД АНЕСТЕЗИИ НА УРОВНИ ПРО- И ПРОТИВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ

Цель исследования – изучить влияние ингаляционной и тотальной внутривенной анестезии при операции кесарево сечение на уровни провоспалительных (IL-6, TNF α) и противовоспалительных (IL-10) цитокинов в крови у родильниц в послеоперационном периоде.

Обследовано 64 женщин в сроке беременности 37-42 недель. Критерии включения в исследование: возраст 18-45 лет, беременность в сроке 37-42 недели, операция кесарево сечение (плановое или ургентное), компенсированная экстрагенитальная патология, информированное согласие пациентки на участие в исследовании.

В зависимости от метода анестезии женщины были разделены на 2 группы. В 1 группу (n=30) были включены женщины, у которых использовали ингаляционную анестезию. Вторую группу (n=34) составили женщины, оперированные под тотальной внутривенной анестезией. Показано, что цитокіновий профіль після операції кесарево сечення у вагітних з строку 37-42 тижнів достовірно зв'язан з методом анестезії. Після інгаляційної анестезії з севофлюраном, також як і при тотальній внутривенній анестезії рівень провоспалительного IL-6 пікоподібно підвищується в перші післяопераційні сутки, з прогресивним зниженням к 5-7 суткам. Однак його підйом в перші сутки після кесарева сечення при тотальній внутривенній анестезії більш виражений, і зниження к 5-7 суткам значно менше, ніж при інгаляційній анестезії. Інгаляційна анестезія не впливає на рівень провоспалительного TNF α в післяопераційному періоді кесарева сечення, тоді як при тотальній внутривенній анестезії існуючий знижений рівень TNF α продовжує знижуватися. Тотальна внутривенна анестезія не оказує суттєвого впливу на рівень протизапального IL-10 в післяопераційному періоді, в той час як при інгаляційній анестезії його нормалізація відбувається вже з перших післяопераційних суток. Інгаляційна анестезія сприяє більшій нормалізації цитокінового профілю к 5-7 суткам після операції кесарева сечення.



Ключевые слова: севофлоран, общая анестезия, кесарево сечение, цитокины.

Автор, ответственный за корреспонденцию: *aleksei2009@i.ua

Вступление

Между нервной и иммунной системами существуют множественные связи, которые обеспечивают физиологическую иммунорегуляцию [1].

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 рилизинг-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 [2].

Послеоперационные иммунологические сдвиги по степени выраженности четко коррелируют с тяжестью операционной агрессии, сохраняются длительное время и могут способствовать возникновению вторичных иммунодефицитов, которые проявляются развитием острых и хронических инфекционно-воспалительных процессов [3].

Воспалительные и иммунные реакции являются результатом взаимодействия различных систем организма. Вне воспалительной реакции и иммунного ответа цитокины в крови содержатся в чрезвычайно малом количестве. Усиленный синтез цитокинов начинается в ответ на повреждение тканей или проникновение в организм микроорганизмов. Одним из наиболее сильных индукторов синтеза цитокинов служат компоненты клеточных стенок бактерии: липополисахариды, пептидогликаны и мурамилдипептиды. В зависимости от характера воздействия на воспалительный процесс цитокины подразделяют на две большие группы [3]: про-

воспалительные (IL-1, IL-6, IL-8, TNF α , IFN γ) и противовоспалительные (IL-4, IL-10, TGF β).

Некоторые исследователи (Cao X.Z. et al., 2010) связывают анестезию и хирургическую травму с активацией глиальных клеток и гиппокампальных провоспалительных цитокинов [4].

Ранние цитокины (TNF α и IL-1) обладают синергичным эффектом по отношению к IL-6, активируя его экспрессию. IL-6 ингибирует экспрессию ранних цитокинов, а кроме того, он воздействует непосредственно на гипоталамус, активируя гипоталамо-гипофизарную систему, усиливая выработку АКТГ и кортизола [5].

Введение IL-6 не сопровождается признаками системного воспаления у обезьян. Считается, что уровень IL-6 характеризует активность воспалительного каскада. Показано, что содержание IL-6 коррелирует с тяжестью процесса и является значимым признаком для прогнозирования исхода ССВО. IL-6 является медиатором коагуляционного каскада и не затрагивает систему фибринолиза. Ему отводят ключевую роль в повышении экспрессии тканевого фактора. Тканевой фактор активирует процессы коагуляции, которые в условиях системного воспаления становятся критическими и приводят к ДВС-синдрому. Провоспалительные цитокины (TNF α , IL-1, IL-6, IL-8) усиливают экспрессию рецепторов, активируемых протеинами (2 типа) на эндотелии и продукцию тромбина моноцитами, усиливая гиперкоагуляцию. У мышей с высоким уровнем TNF α и IL-6 отмечалось ускоренное образование тромба по сравнению с контрольной группой [6].

Вместе с тем, в доступной литературе только единичные работы посвящены изучению влияния метода анестезии при операции кесарево сечение на уровни про- и противовоспалительных цитокинов у родильниц [7]. Так, Волков А.О., Клигуненко Е.Н. (2014) показали, что тотальная внутривенная анестезия с ИВЛ способствует большей нормализации цитокинового профиля к 5-7 суткам после операции кесарева сечения, тогда как при СМА с бупивакаином улучшение его наблюдается только в первые послеоперационные сутки [7]. Регионарная анестезия кесарева сечения не влияет на уровень IL-10: при регионарной анестезии концентрация IL-10 не изменяется через 24 часа после опера-



ции кесарева сечения, и остается на прежнем уровне к 5-7 суткам [8].

Множество работ подтверждает рабочую гипотезу, что нейровоспаление имеет причинно-следственную связь с развитием послеоперационных когнитивных дисфункций (ПОКД). На моделях животных доказана связь длительности операции и анестезии с ПОКД. Эта связь коррелирует с изменениями провоспалительных цитокинов [9].

Цель исследования – изучить влияние ингаляционной и тотальной внутривенной анестезии при операции кесарево сечение на уровни провоспалительных (IL-6, TNF α) и противовоспалительных (IL-10) цитокинов в крови у рожениц в послеоперационном периоде.

Материалы и методы исследований

В КУ «Днепродзержинская ГБ №9» ДООС обследовано 64 женщин в сроке беременности 37-42 недели. Критерии включения в исследование: возраст 18-45 лет, беременность в сроке 37-42 недели, операция кесарево сечение (плановое

или ургентное), компенсированная экстрагенитальная патология, информированное согласие пациентки на участие в исследовании. 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, отказ женщины от участия в исследовании на любом из его этапов.

В зависимости от метода анестезии женщины были разделены на 2 группы. В 1 группу (n=30) были включены женщины, у которых использовали ингаляционную анестезию (ИА) с ИВЛ. Вторую группу (n=34) составили женщины, оперированные под тотальной внутривенной анестезией (ТВА) с ИВЛ. По возрасту, уровню образования, сроку беременности, протоколу послеоперационной анальгезии группы статистически не отличались (табл.1). Распределение по группам осуществлялось методом последовательных номеров.

Таблица 1

Характеристика женщин по возрасту и сроку беременности

Показатель	Группа 1	Группа 2	p
Возраст (годы)	29,5 (27; 32)	30,0 (24; 34)	0,56
Срок беременности (недель)	39,88 (38-41)	39,20 (37-42)	0,56
Уровень образования:			0,11
Высшее	10 (33,3%)	10 (29,4%)	
Средне-специальное	13 (43,3%)	13 (38,2%)	
Среднее	7 (23,3%)	11 (32,4%)	
Всего	30	34	

Ингаляционная анестезия (ИА с ИВЛ) проводилась по следующей методике: на вводном наркозе использовали тиопентал натрия (5 мг/кг), при достижении значений биспектрального индекса менее 60 производили интубацию трахеи. Сразу после интубации трахеи начинали ингаляцию севофлюрана (Севорана) в дозе 2 об.%, в потоке свежего газа (O₂ и воздух, в соотношении 1:1) 2 л/мин. в течение 8 минут. После снижали дозу севофлюрана до 1,3 об.%, в потоке свежего газа (O₂ и воздух, в соотношении 1/3:2/3) 1,5 л/мин. Дополнительно однократно болюсно вводилось 50-100 мг натрия тиопентала перед разрезом матки. Релаксацию осуществляли сукцинилхолином (1-1,5 мг/кг). После извлечения плода вводили фентанил 0,05 мг/мл – 4 мл и диазепам (10 мг). Дальнейшее

введение фентанила осуществлялось в дозе 0,05 мг/мл – 1 мл при приближении биспектрального индекса к 60, но не позже 15 минут от предыдущего введения. При ТВА с ИВЛ на вводном наркозе использовали тиопентал натрия (4 мг/кг), релаксацию осуществляли сукцинилхолином (1-1,5 мг/кг). После извлечения плода вводили фентанил (по схеме 10-5-3 мкг/кг/час) и диазепам (10 мг). Глубина анестезии контролировалась с помощью BIS-индекса (монитор BISX Module, BISTM Covidient, США).

Длительность операции кесарево сечение в 1 группе составляла 33 (28; 38) мин., во 2 – 27,5(24; 29) мин. Осложнений во время операции и анестезии не было. Гемодинамические нарушения не зарегистрированы.



В послеоперационном периоде женщины обеих групп получали НПВС (кеторолак 30 мг дважды в сутки внутримышечно). По нумерической шкале боли у всех пациенток послеоперационная боль не превышала 30-40 мм в первые сутки послеоперационного периода. Поэтому опиаты не назначались.

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 Human IL-6 ELISA kit Diaclone (Франция) с диапазоном измеряемых концентраций: 0-200 пг/мл. Уровень IL-10 измеряли 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 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 $1,40 \pm 0,15$ пг/мл (диапазон 0,92-1,67 пг/мл, $\sigma=0,34$). Для TNF α уровень нормальных значений составил $9,37 \pm 1,07$ пг/мл (диапазон 4,50-12,7 пг/мл, $\sigma=3,17$). Норма для IL-10 составляла $4,50 \pm 0,28$ пг/мл (диапазон 3,31-5,60 пг/мл, $\sigma=0,83$).

Статистический анализ проводили, используя методы параметрической и непараметрической статистики (пакет статистических функций Excel'2010, статистическую программу Statistica 10). Для описания распределений, не являющихся нормальными, применяли медиану и интерквартильный размах: Me (25%; 75%).

Результаты и их обсуждение.

Анализ показал (табл.2), что в обеих группах беременных к моменту родоразрешения уровень провоспалительного IL-6 достоверно превышал норму без статистического различия между группами ($p=0,67$).

Таблица 2

Динамика уровней цитокинов

	1 этап		2 этап		3 этап		Региональная норма
	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2	
IL-6, пг/мл	$3,83 \pm 0,49$	$4,13 \pm 0,52$	$37,44 \pm 4,92^{\#}$	$55,12 \pm 5,23^{\#}$	$5,05 \pm 0,34^{\#}$	$9,93 \pm 1,50^{\#}$	$1,40 \pm 0,15$
TNF α , пг/мл	$1,70 \pm 0,14$	$1,99 \pm 0,62$	$1,76 \pm 0,09$	$1,57 \pm 0,19$	$1,79 \pm 0,07$	$0,61 \pm 0,12^{\#}$	$9,37 \pm 1,07$
IL-10, пг/мл	$6,83 \pm 0,35$	$6,27 \pm 0,40$	$4,12 \pm 0,20^{\#}$	$6,26 \pm 0,40^*$	$3,21 \pm 0,24$	$6,23 \pm 0,46^*$	$4,50 \pm 0,28$

*различия между группами достоверны ($p < 0,05$);

#различия между этапами достоверны ($p < 0,05$).

Так, в 1 группе уровень его достигал $3,83 \pm 0,49$ пг/мл (диапазон от 2,04 до 6,97 пг/мл), что превышало норму на 173,6 % ($p=0,008$). Во 2 группе – $4,13 \pm 0,52$ пг/мл (диапазон от 2,43 до 6,97 пг/мл), что превышало норму на 195% ($p=0,004$). При этом, уровень провоспалительного TNF α к моменту родоразрешения достоверно и без межгруппового статистического различия ($p=0,27$) был ниже нормы. В 1 группе уровень его составлял $1,70 \pm 0,14$ пг/мл (диапазон от 1,01 до 3,17 пг/мл), что было на 81,8% ($p < 0,001$) ниже нормы. Во 2 группе значения, TNF α достигали $1,99 \pm 0,62$ пг/мл (диапазон от 1,11 до 5,34 пг/мл), что было ниже нормы на 78,8%. Одновременно анализ выявил достоверный рост провоспалительного IL-10. Так, в крови беременных 1 группы содержание его достигало

$6,83 \pm 0,35$ пг/мл (диапазон от 4,64 до 11,02 пг/мл) и достоверно ($p=0,006$) превышало норму на 51,8%. У беременных 2 группы уровень IL-10 достигал $6,27 \pm 0,40$ пг/мл (диапазон от 4,64 до 9,28 пг/мл), достоверно ($p=0,004$) превышая норму на 39,3%.

Таким образом, к моменту родоразрешения синтез провоспалительного TNF α резко угнетен что, вероятно, способствует снижению активности фибринолиза и таким образом позволяет организму уменьшить объем кровопотери в перипартальном периоде.

При этом, параллельно достоверному росту провоспалительного IL-6 отмечается достоверный рост противовоспалительного IL-10. Однако, рост IL-6 преобладает над увеличением IL-10.

Сравнительный анализ уровней цитокинов в 1 сутки после операции кесарева сечения показал зависимость их от метода обезболивания. Так, у пациенток 1 группы (ингаляционная анестезия) мы отмечали пикообразный подъем исходно повышенного провоспалительного ИЛ-6. Уровень его достоверно превышал норму на 2574%, а родовые значения – на 877%. При этом, уровень провоспалительного TNF α не изменялся ($p=0,053$), значения которого были достоверно ($p=0,00001$) ниже нормы на 81,2%. В то же время, уровень противовоспалительного ИЛ-10 достоверно ($p=0,0003$) был ниже исходного, будучи достоверно ($p=0,41$) в пределах нормы.

У больных 2 группы (ТВА с ИВЛ) в 1 сутки после операции мы также отмечали пикообразный подъем уровня ИЛ-6, значения которого достоверно ($p<0,001$) превысили норму на 3837%, исходный уровень на 1333,3 %.

При этом, уровень провоспалительного TNF α достоверно не отличался от исходного и был ниже нормы на 83,2%. Уровень противовоспалительного ИЛ-10 по-прежнему превышал

норму, достоверно не отличаясь ($p=0,99$) от исходного. Средние значения его составляли $6,26\pm 0,40$ пг/мл при колебаниях от 3,98 до 9,87 пг/мл.

Таким образом, в 1 сутки после операции кесарева сечения анестезия независимо от метода, достоверно не изменяет исходный родовый профиль провоспалительного TNF α , но способствует росту провоспалительного ИЛ-6. Однако подъем ИЛ-6 после ингаляционной анестезии был достоверно ($p=0,027$) меньшим, чем при ТВА с ИВЛ. Уровень противовоспалительного ИЛ-10 после ингаляционной анестезии достоверно снижается до нормы, в то время как при ТВА с ИВЛ остается повышенным на предродовом уровне.

На 5-7 сутки после операции кесарево сечение (3 этап исследования) у пациенток, оперированных под ингаляционной анестезией, формировалась достоверная ($p=0,0001$) тенденция к снижению уровня провоспалительного ИЛ-6. Будучи на 642% ниже предыдущего этапа, значения его достоверно ($p=0,01$) превышали норму на 257% (рис.1).

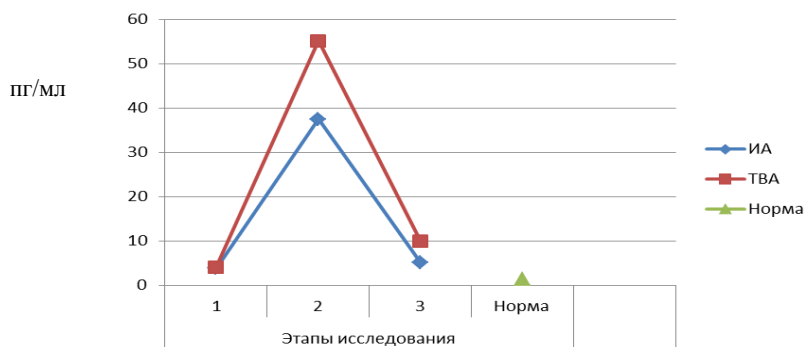


Рис.1. Динамика уровня ИЛ-6 после кесарева сечения

При этом, уровень провоспалительного TNF α оставался на достоверно ($p=0,00009$) низких значениях (до 80,9% ниже нормы), не отлича-

ясь достоверно ($p=0,70$) от предыдущих этапов (рис. 2).

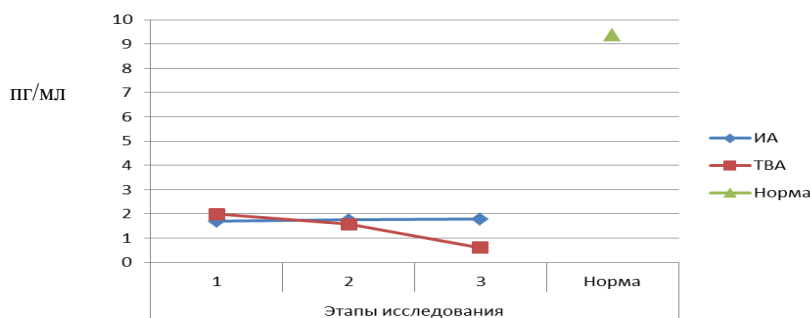


Рис.2. Динамика уровня TNF α после кесарева сечения.

Уровень противовоспалительного ИЛ-10 также достоверно ($p=0,97$) не отличался от преды-

У женщин 2 группы, оперированных под ТВА с ИВЛ, также формировалась достоверная тенденция к снижению уровня провоспалительного ИЛ-6. Находясь в диапазоне от 4,38 пг/мл до 19,78 пг/мл, средний уровень его составлял $9,93 \pm 1,50$ пг/мл и превышал норму до 609%, что было на 3228% ниже предыдущего этапа ($p < 0,0001$). Исходно низкий уровень провоспалительного TNF α продолжал снижаться, достигая $0,61 \pm 0,12$ пг/мл (диапазон от 0,16 до 1,17 пг/мл). Это было на 93,5% ниже нормы и достоверно на 10,3% ниже уровня первых суток после операции. Уровень противовоспалительного ИЛ-10 оставался стабильно высоким, достоверно не отличаясь от предыдущего этапа и исходных значений.

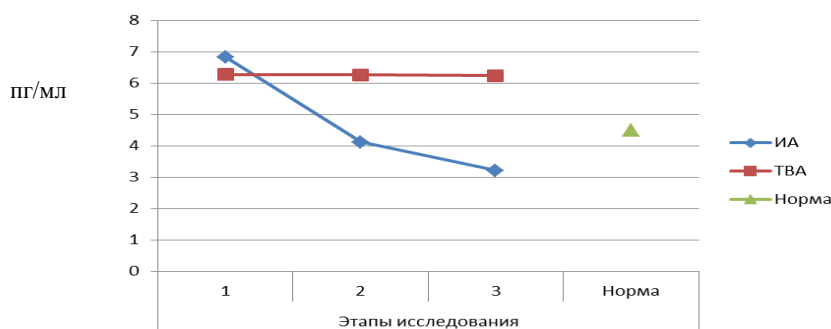


Рис.3. Динамика уровня ИЛ-10 после кесарева сечения.

При анализе связи уровня ИЛ-6 с методом анестезии выявлена прямая слабая связь ($r=0,26$; $p < 0,05$). При анализе связи уровня ИЛ-6 и этапом исследования при ингаляционной анестезии, обнаружена прямая умеренная связь с этапом исследования ($r=0,35$; $p < 0,0001$). При анализе связи уровня TNF α с методом анестезии выявлена отрицательная умеренная связь ($r=-0,32$; $p < 0,05$). При анализе связи уровня TNF α с эта-

дущего этапа (рис. 3) и достоверно ($p=0,77$) не превышал норму.

Таким образом, в 5-7 сутки после операции кесарева сечения профиль цитокинов у рожениц достоверно зависит от метода проведенной анестезии. После ингаляционной анестезии уровень провоспалительного ИЛ-6 достоверно превышает норму с первых послеоперационных суток до конца срока наблюдения и имеет тенденции к снижению на фоне стабильного низкого уровня провоспалительного TNF α и нормального уровня противовоспалительного ИЛ-10 (с первых суток после кесарева сечения). После ТВА с ИВЛ к 5-7 послеоперационным суткам формируется достоверная тенденция к нормализации уровня провоспалительного ИЛ-6 на фоне стабильно высокого уровня противовоспалительного ИЛ-10 и нарастающей тенденции к снижению провоспалительного TNF α .

пом исследования при ингаляционной анестезии связь не выявлена ($r=0,19$; $p > 0,05$).

При анализе связи уровня ИЛ-10 с методом анестезии выявлена прямая слабая связь ($r=0,22$; $p=0,001$). При анализе связи уровня ИЛ-10 с этапом исследования при ингаляционной анестезии обнаружена обратная тесная связь с методом анестезии ($r=-0,76$; $p < 0,011$).

Выводы

1. Особенности цитокинового профиля у беременных в сроке 37-42 недели обусловлены достоверным увеличением уровней как провоспалительного цитокина ИЛ-6, так и противовоспалительного ИЛ-10 при значительном преобладании роста ИЛ-6. При этом, уровень провоспалительного TNF α достоверно и значительно снижен.

2. Цитокиновый профиль после операции кесарева сечение у беременных с сроке 37-42 недели достоверно связан с методом анестезии.

3. После ингаляционной анестезии с севораном, также как и при ТВА уровень провоспалительного ИЛ-6 пикоподобно повышается в первые послеоперационные сутки, с прогрессивным снижением к 5-7 суткам.

4. Однако его подъем в первые сутки при ТВА в первые сутки после кесарева сечения

более выраженный, и снижение к 5-7 суткам значительно меньше, чем при ингаляционной анестезии.

5. Ингаляционная анестезия не влияет на уровень провоспалительного TNF α в послеоперационном периоде кесарева сечения, тогда как при ТВА исходно сниженный уровень TNF α продолжает снижаться.

6. ТВА не оказывает существенного влияния на уровень противовоспалительного IL-10 в послеоперационном периоде, в то время как при ингаляционной анестезии его нормализация происходит уже с первых послеоперационных суток.

7. Ингаляционная анестезия способствует большей нормализации цитокинового профиля к 5-7 суткам после операции кесарева сечения.

References (список літератури)

1. Sotnikova NYu, Gromova OA, Novikova EA. [Neuroimmunomodulation properties of Cerebrolysinum]. *Cytokines & Inflammation*. 2004;3(2):34-39.
2. Simbircev AS. [Cytokines: classification and biological functions]. *Cytokines & Inflammation*. 2004;3(2):16-32.
3. Kitiashvili IZ, Burov NE, Sribnyj IV, Hrykova EV, Frejdlin IS. [Postoperative dynamic of blood cytokines levels depending on general anaesthesia techniques used]. *Cytokines & Inflammation*. 2005;4(4):27-33.
4. Cao XZ, Ma H, Wang JK, Liu F, Wu BY, Tian AY, Wang LL, Tan WF. Postoperative cognitive deficits and neuroinflammation in the hippocampus triggered by surgical trauma are exacerbated in aged rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010;34(8):1426-32.
5. Levi M, Poll TB, Her HR. Bidirectional relation between inflammation and coagulation. *Circulation*. 2004;109:2698-2704.
6. [Human cytokines and related molecules]. *Laboratory diagnostics information portal*. Retrieved from: http://laboratory.ru_smed-serv.com/immunstatus/citokin/.html
7. Volkov AO, Klygunenko EN. [Does the anesthetic technique in a caesarian section influence serum levels of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in parturients]. *Cytokines & Inflammation*. 2014;13(2):21-26.
8. Volkov AO. [Changes of antiinflammatory cytokine IL-10 level in parturients' serum after caesarian section under neuraxial anaesthesia]. *Ukrainskij zhurnal ekstremalnoy medicini im. G.O.Mozhaeva*. 2013;14(4):56-59.
9. Haseneder R, Kochs E, Jungwirth B. Postoperative cognitive dysfunction. Possible neuronal mechanisms and practical consequences for clinical routine. *Anaesthesist*. 2012;61(5):437-43.

(received 15.03.2015, published online 30.06.2015)

(отримано 15.03.2015, опубліковано 30.06.2015)

