

# Влияние эпидуральной инфузии ропивакаина на концентрацию некоторых цитокинов в плазме беременных с тяжелой преэклампсией

А. В. Пырегов

ФГУ «НЦ АГиП им. В. И. Кулакова Росмедтехнологий», Москва

**Impact of ropivacaine epidural infusion on plasma concentration of some cytokines in pregnant women with severe preeclampsia**

A. V. Piregov

*Rosmedtechnology Scientific Center named after V. I. Kulakova, Moscow*

В статье представлены данные исследования концентрации некоторых провоспалительных цитокинов: Ил-1, 6, TNF- $\alpha$  и противовоспалительного Ил-10 в плазме беременных с тяжелой преэклампсией в сроке беременности 26–34 нед и влияние эпидуральной инфузии ропивакаина на эти показатели. Отмечено значительное повышение концентраций про- и снижение противовоспалительного цитокинов у беременных с тяжелой преэклампсией. При проведении эпидуральной инфузии ропивакаина до родоразрешения отмечается достоверное снижение концентрации провоспалительного Ил-6 и повышение концентрации противовоспалительного Ил-10, что может быть подтверждением его противовоспалительного действия. **Ключевые слова:** тяжелая преэклампсия, цитокины, эпидуральная инфузия, ропивакаин.

The study focused on changes of inflammatory (Il-1, Il-6, TNF- $\alpha$ ) and anti-inflammatory (Il-10) cytokine serum level in women with 26–34 weeks gestation having severe preeclampsia and on the contribution of ropivacaine's epidural infusion into these changes. In our trial substantial increase in plasma concentration of inflammatory cytokines and decrease of anti-inflammatory one were common findings in pregnant woman with severe preeclampsia. Conducting of labour ropivacaine epidural infusion was associated with sufficient decrease in serum concentration of inflammatory Il-6 and increase in serum concentration of anti-inflammatory Il-10 that may be the evidence of anti-inflammatory effect of the technique. **Key words:** severe preeclampsia, cytokines, epidural infusion, ropivacaine.

Последние исследования патогенеза преэклампсии/эклампсии позволили выдвинуть на первое место теорию синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) с развитием эндотелиальной дисфункции [4–6]. В основе системной воспалительной реакции лежат эффекты ряда биологически активных веществ, в т. ч. цитокинов, вырабатываемых иммунокомпетентными клетками, и последующая активация гуморальных систем, которые и формируют органые повреждения. Основными цитокинами, ответственными за стимуляцию системной реакции, являются Ил-1, Ил-6 и TNF- $\alpha$  [7, 12].

При тяжелой преэклампсии выраженная дезадаптация жизненно важных органов наступает на сроках до 32 нед, что повышает риск перинатальной смертности [9–11]. Мультисистемная эндотелиальная дисфункция считается основной в патогенезе преэклампсии, следовательно, препараты и мероприятия, воздействующие на

эндотелий, являются патогенетическими [2, 3, 10, 21]. И. А. Бабаев и соавт. применяли эпидуральную анальгезию (ЭА) в болюсном режиме в комплексе интенсивной терапии преэклампсии (ПЭ) и считают, что использование ЭА наиболее эффективно у беременных с эу- и гиперкинетическими типами кровообращения и высоким АД, способствует пролонгированию беременности, профилактике нарастания тяжести ПЭ в процессе беременности и при родоразрешении [1].

Возможности продленной ЭА на протяжении длительного времени были ограничены в связи с отсутствием оптимального местного анестетика (м/а) для длительной инфузии. Первым м/а, который с момента создания рассматривается как препарат выбора для длительной эпидуральной инфузии, является ропивакаин (Р). Высокая клиническая эффективность Р сочетается с практически идеальным профилем безопасности препарата [13, 15, 18, 20, 22]. Недавно было доказано,

что в малых плазменных концентрациях, создаваемых при эпидуральном введении, м/а проявляют системное противовоспалительное действие [16]. В низких концентрациях м/а тормозят избыточную активацию полиморфно-ядерных гранулоцитов, их адгезию к эндотелиальным клеткам, а также угнетают высвобождение гистамина, ограничивая микрососудистую проницаемость, и существенно снижают экссудацию плазменных компонентов [8, 14, 19]. М/а блокируют высвобождение лейкотриенов, в частности лейкотриена В<sub>4</sub>, образующегося в полиморфно-ядерных нейтрофилах и моноцитах и являющегося мощным стимулятором их активности [16]. Противовоспалительный эффект м/а является стойким и сохраняется до 36 ч после прекращения их введения [8, 17].

Цель исследования – сравнить концентрацию некоторых цитокинов в плазме крови беременных с тяжелой преэклампсией на фоне проведения комплексного интенсивного лечения с применением эпидуральной инфузии ропивакаина и без нее.

### Материалы и методы

После одобрения этическим комитетом ФГУ «НЦ АГиП им. В. И. Кулакова» и получения информированного согласия у всех пациенток нами проведено проспективное рандомизированное исследование 47 беременных с тяжелой преэклампсией в сроке гестации 26–34 нед, которые методом случайного отбора распределены в 2 подгруппы (см. рисунок). В 1-ю – основную – подгруппу вошли 27 беременных с тяжелой преэклампсией, которым в комплекс интенсивного лечения включена эпидуральная инфузия ропивакаина; во 2-ю подгруппу – сравнительную – вошли 20 беременных

с тяжелой преэклампсией, которым эпидуральная инфузия не проводилась.

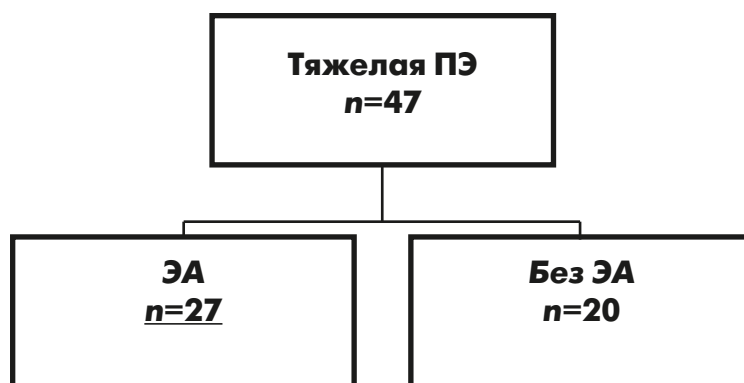
Основную и подгруппу сравнения составили беременные, сопоставимые по возрасту, паритету, анамнестическим данным, течению данной беременности и родоразрешению.

В комплекс интенсивного лечения беременных основной группы включена эпидуральная анальгезия. ЭА начинали проводить за 1–15 сут до родоразрешения. Обязательными условиями для проведения ЭА были: седативная либо противосудорожная терапия (препараты сернокислой магнезии, бензодиазепины), наличие сосудистого доступа, инфузионная терапия (препараты гидроксиэтилированного крахмала), мониторинг состояния беременной (АД, Ps, SpO<sub>2</sub>, баланс автономной нервной системы, темп диуреза, уровень протеинемии и протеинурии) и плода (КТГ, УЗИ, доплерометрия).

ЭА проводилась по стандартной методике: в положении больной лежа на левом боку пунктировали и идентифицировали эпидуральное пространство на уровне L<sub>2</sub>–L<sub>4</sub>, устанавливали катетер и вводили болюсно 10 мл 0,2% раствора ропивакаина гидрохлорида. Далее настраивали постоянную инфузию в эпидуральный катетер со скоростью 2–5 мл/ч 0,1% Р.

Клинические методы исследования: анамнез жизни; акушерско-гинекологический анамнез; течение настоящей беременности; клинические признаки и определение степени тяжести преэклампсии.

Иммунологические методы исследования для оценки выраженности системной воспалительной реакции: уровень провоспалительных цитокинов Ил-1, Ил-6, TNF-α и противовоспалительного Ил-10. Определение концентрации цитокинов проводили методом иммуноферментного анализа



Распределение беременных с тяжелой преэклампсией по подгруппам исследования

наборами фирмы ICN (США), регистрация результатов осуществлялась на фотометре Model 150 Bio Rad (США). Концентрация провоспалительных цитокинов и противовоспалительного ИЛ-10 определялась в плазме крови беременных перед постановкой ЭА, перед родоразрешением – в среднем через  $2\pm 1,2$  дня.

Статистическая обработка полученных результатов выполнена на компьютере с использованием пакетов прикладных программ WORD, EXCEL 2003.

### Результаты и обсуждение

Уровни провоспалительных цитокинов в плазме крови беременных с ТПЭ повышены значительно (табл. 1).

На фоне проведения ЭА уровень ИЛ-1, ИЛ-6, TNF- $\alpha$  достоверно снижается по сравнению с исходными данными и подгруппой без проведения ЭА до  $12,32\pm 1,54$ ;  $13,11\pm 0,73$  и  $56,33\pm 2,54$  пг/мл соответственно, а уровень противовоспалительного ИЛ-10 несколько повышается по сравнению с исходными данными и подгруппами без проведения ЭА до  $11,22\pm 0,75$  пг/мл (табл. 2).

В подгруппе без ЭА концентрация провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, TNF- $\alpha$  несколько повышается по сравнению с исходными данными, причем концентрация ИЛ-6 повышается достоверно по сравнению с подгруппой ЭА до  $21,1\pm 1,23$  пг/мл, а концентрация противовоспалительного ИЛ-10 незначительно выше исходных значений, но

достоверно ниже, чем в подгруппе ЭА:  $7,12\pm 0,84$  пг/мл.

Таким образом, при проведении ЭА до родоразрешения отмечается снижение цитокиновой активности, о чем свидетельствуют снижение концентрации ИЛ-6 на 60%, TNF- $\alpha$  на 8% и повышение концентрации противовоспалительного ИЛ-10 на 57%. В подгруппе без ЭА концентрация провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, TNF- $\alpha$  несколько повышается по сравнению с исходными данными, а концентрация противовоспалительного ИЛ-10 незначительно выше исходных значений, но достоверно ниже, чем в подгруппе ЭА. Таким образом, проводимая эпидуральная анальгезия в комплексе интенсивного лечения тяжелой преэклампсии обладает системным противовоспалительным действием, что согласуется с данными литературы [8, 14, 16, 17, 19].

Родоразрешение было произведено через 4–240 ч после начала ЭА на фоне стабильной гемодинамики, удовлетворительного темпа диуреза, отсутствия нарастания тяжести симптомов преэклампсии. Через естественные родовые пути были родоразрешены 4 (14,8%), остальные – путем операции кесарева сечения. У 3 (11,1%) пациенток беременность пролонгирована на 12–15 сут на фоне имеющихся симптомов тяжелой преэклампсии перед началом ЭА.

При родоразрешении через естественные родовые пути продолжалась ЭА 0,2% Р. При операции кесарева сечения проводилась сбалансированная анестезия на основе эпидуральной. У всех

Таблица 1. Концентрация некоторых цитокинов в плазме крови беременных с тяжелой преэклампсией

| Показатель, пг/мл | Беременные с ТПЭ (n=47) |
|-------------------|-------------------------|
| ИЛ-1              | $12,58\pm 3,51$         |
| ИЛ-6              | $23,09\pm 7,93$         |
| TNF               | $61,11\pm 2,68$         |
| ИЛ-10             | $7,09\pm 0,87$          |

Таблица 2. Концентрация цитокинов крови беременных с тяжелой преэклампсией перед родоразрешением

| Показатель, пг/мл | ЭА (n=23)       | Без ЭА (n=20)    |
|-------------------|-----------------|------------------|
| ИЛ-1              | $12,32\pm 1,54$ | $13,76\pm 0,87$  |
| ИЛ-6              | $13,11\pm 0,73$ | $21,1\pm 1,23^*$ |
| TNF               | $56,33\pm 2,54$ | $60,16\pm 2,87$  |
| ИЛ-10             | $11,22\pm 0,75$ | $7,12\pm 0,84^*$ |

\* – при  $p<0,05$  по сравнению с подгруппой ЭА.

23 пациенток ЭА была сбалансирована внутривенным введением бензодиазепинов (мидозолам) после извлечения плода: у 18 (78,3%) – с ингаляцией кислорода через носовой катетер, у 5 (21,7%) была произведена интубация трахеи и искусственная вентиляция легких. В послеоперационном периоде ЭА проводилась в течение 1–3 сут. Во всех случаях отмечены стабильные параметры гемодинамики, темпа диуреза, баланса автономной нервной системы. Осложнений проведения ЭА нами не отмечено.

### Литература

1. *Бабаев В.А.* Регионарная анестезия при осложненном течении беременности и родов: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2005. 44 с.
2. *Белоусов Ю.Б., Намсараев Ж.Н.* Эндотелиальная дисфункция как причина атеросклеротического поражения артерий при артериальной гипертензии: методы коррекции // Фарматека. 2004. № 6. С. 62–72.
3. *Белоусов Ю.Б., Моисеев И.С., Лепяхин В.К.* Клиническая фармакология и фармакотерапия. 2-е изд. М.: Универсум Паблишинг, 1997.
4. *Киншит Д.Н., Верещагин Е.И., Пасман Н.М.* Клинико-биохимические аспекты системной воспалительной реакции при гестозе // Сб. науч. тр. «Перинатальная анестезиология и интенсивная терапия матери, плода и новорожденного». Екатеринбург, 1999. С. 105–109.
5. *Киншит Д.Н., Верещагин Е.И., Пасман Н.М., Верещагин И.П.* Поздний гестоз как системная воспалительная реакция // ВИТ. 1999. № 2. С. 23–29.
6. *Лейдерман И.Н.* Синдром полиорганной недостаточности при септических состояниях и тяжелых гестозах // Сб. науч. тр. «Перинатальная анестезиология и интенсивная терапия матери, плода и новорожденного». Екатеринбург, 1999. С. 226–231.
7. *Медвинский И.Д., Серов В.Н., Юрченко А.Н. и др.* Тяжелый гестоз с позиции синдрома системного воспалительного ответа // ВИТ. 2003. № 1. С. 19–26.
8. *Овечкин А.М., Гагарина Ю.В., Морозов Д.В., Жарков И.П.* Хроническая боль как результат хирургического вмешательства: состояние проблемы, способы ее решения (аналитический обзор) // АиР. № 4. 2002. С. 34–38.
9. *Савельева Г.М.* Проблема гестоза в современном акушерстве // Материалы 36-го ежегодного конгресса международного общества по изучению патофизиологии беременности организации гестоза. М., 2006. С. 194–196.
10. *Серов В.Н., Маркин С.А.* Критические состояния в акушерстве. М., 2003. 702 с.
11. *Сидельникова В.М.* Невынашивание беременности. М.: Медицина, 1986. 75 с.
12. *Сидорова И.С., Дмитриева Т.Б., Чехонин В.П. и др.* Новые данные о природе развития гестоза // Материалы 36-го ежегодного конгресса международного общества по изучению патофизиологии беременности организации гестоза. М., 2006. С. 221–222.
13. *Breivik H.* // Acta Anaesthesiol. Scand. 1998; 42: 609–613.
14. *Cassuto J., Nellgard P., Stage L.* // Anesthesiology. 1990; 72: 302–307.
15. *Henderson D., Faccenda K., Morrison L.* // Acta Anaesthesiol. Scand. 1998; 42: 376–378.
16. *Hollman M., Durieux M.* // Anesthesiology. 2000; 93: 858–875.
17. *Rimback G., Cassuto J., Wallin G. et al.* // Anesthesiology. 1988; 69: 881–886.
18. *Sato T., Ono T., Ozaki M.* // Masui. 1999; 48: 1318–1322.
19. *Schmidt W., Schmidt H., Bauer H. et al.* // Anesthesiology. 1997; 87: 617–624.
20. *Thomas J., Schug S.* // Clin. Pharmacokinet. 1999; 36: 67–83.
21. *Vinatier D., Prolongeau J.E., Dufour P. et al.* Physiopatolgy of preeclampsia: the role of immunology // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. Peris. 1995; 24: 387–399.
22. *Zaric D., Nydahl P., Philipson N.* // Reg. Anesth. 1996; 21: 14–25.

### Выводы

1. Эпидуральная инфузия ропивакаина беременным с тяжелой преэклампсией на 2-е сут приводит к достоверному снижению концентрации в плазме провоспалительного ИЛ-6 и повышению противовоспалительного ИЛ-10.
2. Применение эпидуральной анальгезии в комплексе интенсивного лечения беременных с тяжелой преэклампсией позволяет пролонгировать беременность, оптимизировать баланс про- и противовоспалительных цитокинов.