

Е.В. НИКИТИНА

## **ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ СИСТЕМЫ И СОДЕРЖАНИЕ ИЛ-1 $\alpha$ , ФНО- $\alpha$ У ПАЦИЕНТОВ С ИСХОДНОЙ ВЫСОКОЙ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕАКТИВНОСТЬЮ В ПРЕДОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ И ИХ КОРРЕКЦИЯ**

УО «Витебский государственный медицинский университет»,  
Республика Беларусь

**Цель.** Изучить изменения функциональной активности гипофизарно-надпочечниковой системы и содержания ИЛ-1 $\alpha$ , ФНО- $\alpha$  в предоперационном периоде у пациентов с высокой вегетативной реактивностью и оценить эффективность их коррекции диазепамом.

**Материал и методы.** Обследовано 57 пациентов, госпитализированных для плановой операции. Вегетативный статус характеризовали вегетативные индексы, уровень АКТГ и кортизола определяли методом РИА, содержание цитокинов определяли методом ИФА.

**Результаты.** В предоперационном периоде у пациентов с высокой вегетативной реактивностью на фоне активации парасимпатических влияний, снижения вегетативной реактивности и увеличения содержания АКТГ снизились показатели ИЛ-1 $\alpha$  и ФНО- $\alpha$ . На фоне инъекций диазепам у таких пациентов в течение двух суток предоперационного периода увеличилась симпатическая активность, снизилось содержание АКТГ и кортизола, что способствовало увеличению ИЛ-1 $\alpha$  и снижению ФНО- $\alpha$ .

**Заключение.** Введение диазепам пациентам с высокой вегетативной реактивностью в течение двух суток предоперационного периода предотвращает развитие дезадаптации, способствуя синтезу ИЛ-1 $\alpha$ .

*Ключевые слова:* интерлейкин-1 $\alpha$ , фактор некроза опухоли- $\alpha$ , вегетативная реактивность, АКТГ, кортизол, диазепам

**Objectives.** To study changes of the functional activity of the pituitary-adrenal system and IL-1 $\alpha$ , TNF- $\alpha$  content in the preoperative period in the patients with high vegetative reactance and to estimate the efficacy of their correction with diazepam.

**Methods.** 57 patients hospitalized for the planned operation were investigated. The vegetative status was characterized by the vegetative indexes, level of ACTH and cortisol was determined by RIA method, the cytokines content was determined by ELISA.

**Results.** In the preoperative period in the patients with high vegetative reactance on the background of parasympathetic impact activation, decrease of the vegetative reactance and increase of ACTH content the parameters of IL-1 $\alpha$ , TNF- $\alpha$  reduced. On the background of diazepam injection in such patients during two days of the preoperative period the sympathetic activity increased, ACTH and cortisol content decreased; this contributed to IL-1 $\alpha$  increase and TNF- $\alpha$  decrease.

**Conclusions.** Injecting diazepam to the patients with high vegetative reactance during two days of the preoperative period prevents the development of maladjustment contributing to IL-1 $\alpha$  synthesis.

*Keywords:* interleukin-1 $\alpha$ , tumor necrosis factor- $\alpha$ , vegetative reactance, ACTH, cortisol, diazepam

Предоперационный период характеризуется эмоциональным напряжением с вегетативными и гормональными коррелятами [1]. Кроме того, одним из основных механизмов развития дисфункций в систе-

ме иммунитета (СИ) на фоне эмоционального стресса является изменение иммунонейроэндокринных взаимодействий [2], в реализации которых важнейшую роль играет гипоталамо-гипофизарно-надпочеч-

никовая ось [3]. Так, АКТГ, стимулируя секрецию глюкокортикоидов, подавляет продукцию интерлейкина-1 (ИЛ-1) [4]. С другой стороны, важная роль в активации самой гипоталамо-гопофизарно-надпочечниковой оси принадлежит ИЛ-1 и фактору некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), которые стимулируют синтез АКТГ [5, 6].

Участие ИЛ-1 в реализации стресс-реакции обусловлено в значительной степени его влиянием на уровень глюкокортикоидов и центральные структуры мозга [7].

В свою очередь, симпатический и парасимпатический отделы вегетативной нервной системы (ВНС) участвуют в реализации центрально обусловленных изменений интенсивности иммунных реакций [8], что подтверждает тесную взаимосвязь между функциональным состоянием ВНС и показателями СИ [9]. Однако функциональное состояние ВНС и гипофизарно-надпочечниковой системы (ГНС) в предоперационном периоде неоднотипны [10]. В результате чего можно предположить, что определённое функциональное состояние ВНС с соответствующей степенью активности ГНС могут характеризоваться и определённым уровнем цитокинов. Очевидно, что изменение в одном из звеньев этой цепи может повлечь за собой изменения во всех остальных звеньях. Кроме того, фармакологическая коррекция функционального состояния ВНС и ГНС во время предоперационной подготовки должна повлиять и на содержание цитокинов.

**Целью** исследования явилось изучение содержания ИЛ-1 $\alpha$ , ФНО- $\alpha$ , функциональной активности ГНС в предоперационном периоде у пациентов с высокой вегетативной реактивностью и их коррекция.

### Материал и методы

В предоперационном периоде обследовано 57 человек: 15 человек контрольной

группы и 42 пациента травматологического и хирургического профилей (из них 40 пациентов с переломами конечностей, 1 пациент с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы, 1 пациент с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки), госпитализированных для планового оперативного вмешательства. Все пациенты были без гнойно-септических осложнений. Обследованными были мужчины и женщины в возрасте от 16 до 78 лет. Исследование проводилось с письменного согласия всех пациентов в два этапа: 1 этап – в день поступления в стационар; 2 этап – через 2 суток за 2 часа до операции.

С 8.00 до 9.15 у всех пациентов, как и у лиц контрольной группы, определяли функциональное состояние ВНС, после чего проводили забор крови для исследования показателей ГНС и содержания ИЛ-1 $\alpha$  и ФНО- $\alpha$ .

О функциональном состоянии ВНС судили по вегетативному индексу Кердо (ВИ) и индексу минутного объёма крови (QV<sub>m</sub>) [11].

ВИ указывает на вегетативную направленность – преобладание парасимпатотонии или симпатотонии.

$ВИ = (1 - АД_{д} / ЧСС) \times 100$ , где  $АД_{д}$  – уровень диастолического давления в мм рт. ст. ЧСС – частота сердечных сокращений. ВИ с отрицательным знаком – преобладание парасимпатотонии, с положительным знаком – преобладание симпатотонии. В норме и покое  $ВИ = 5 - 7$ , что указывает на умеренное преобладание симпатотонии.

QV<sub>m</sub> характеризует степень вегетативной реактивности на предъявленный стимул.

$QV_m = (АД_c - АД_{д}) \times ЧСС / (АД_{c_{норм}} - АД_{д_{норм}}) \times ЧСС_{норм}$ , где в числителе показатели систолического ( $АД_c$ ) и диастолического ( $АД_{д}$ ) давления и ЧСС конкретного пациента, а в знаменателе – «нормальные» показатели гемодинамики из табли-

цы Кассирского в зависимости от возраста и пола. В норме и в покое  $QV_m \cong 1,0$ .

На момент госпитализации всех пациентов с высокой вегетативной реактивностью ( $QV_m > 1,0$ ) разделили на 2 основные группы:

I группу ( $n = 22$ ) составили пациенты, которые не получали инъекции диазепама в предоперационном периоде;

II группу ( $n = 20$ ) составили пациенты, которые в течение всего предоперационного периода (2 суток) утром и вечером получали внутримышечные инъекции 0,5% раствора диазепама по 2 мл.

III контрольную группу ( $n=15$ ) составили здоровые люди, которые накануне и во время исследования не подвергались воздействию стрессорирующих факторов.

О функциональном состоянии ГНС судили по содержанию в плазме крови пациентов АКТГ и кортизола. Содержание АКТГ и кортизола определяли радиоиммунным методом с помощью автоматического гамма – счётчика «Визард» финской фирмы «Pribori Oy». Для определения АКГТ использовали тест-систему чешской фирмы «Immunotech», для определения кортизола использовали белорусскую тест-систему УП «ХОПИБОХ Национальной академии наук Беларуси».

Определение уровня ИЛ-1 $\alpha$  и ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа при помощи фотометра универсального «Ф-300ТП» производства УП «Витязь» г. Витебск, Республика Беларусь с использованием тест-систем «ИФА-ФНО-альфа» и «ИФА-ИЛ-1альфа» производства ООО «Цитокин» г. Санкт-Петербург, Россия.

При анализе учитывался возраст пациентов. Исследуемые показатели оценивались в динамике в каждой группе в течение предоперационного периода и сравнивались между группами, определялась корреляция между показателями.

Полученные результаты обработаны статистически, используя электронные пакеты анализа «Excel» и «STATISTICA 6.0» с применением непараметрических критериев: Манна-Уитни, Вилкоксона и коэффициента корреляции Спирмена.

### Результаты и обсуждение

Важно сразу отметить, что все пациенты с высокой вегетативной реактивностью имели относительно молодой возраст.

Сравнивая показатели, полученные на первом этапе исследования, у пациентов I группы с показателями контрольной группы, достоверных различий между группами выявлено не было (таблица 1). Однако средние показатели АКТГ и кортизола были значительно выше у больных, что указывало на более выраженную степень эмоционального напряжения. При этом показатели ФНО- $\alpha$  были значительно выше, а ИЛ-1 $\alpha$  ниже у пациентов по сравнению с контрольной группой.

На втором этапе исследования у этих же пациентов отмечены достоверное ( $p < 0,01$ ) преобладание парасимпатотонии, достоверно ( $p < 0,05$ ) низкие показатели вегетативной реактивности и уровня ИЛ-1 $\alpha$  по сравнению с контрольной группой. Кроме того, в динамике наблюдали выраженную тенденцию к снижению кортизола и, согласно механизму обратной связи, к увеличению АКТГ. Подобное снижение в динамике ВИ,  $QV_m$ , кортизола и увеличение АКТГ в экстремальных условиях указывает на функциональное снижение симпатического отдела ВНС, сопровождающееся снижением активности коры надпочечников [10], и на активацию трофотропных влияний, характерных для адаптации на низком функциональном уровне [12]. Достоверно ( $p < 0,05$ ) низкие показатели ИЛ-1 $\alpha$  у пациентов по сравнению с контрольной группой на втором этапе исслед-

Таблица 1

**Динамика содержания ИЛ-1 $\alpha$  и ФНО- $\alpha$  у пациентов с высокой вегетативной реактивностью в предоперационном периоде**

Показатели	III группа (n=15)			I гр. за 2 сут. до операции (n=22)			p	I гр. за 2 ч. до операции (n=22)			p
	Среднее значение	Медиана	Стандарт. отклон.	Среднее значение	Медиана	Стандарт. отклон.		Среднее значение	Медиана	Стандарт. отклон.	
ВИ	11,0	12,5	15,0	4,4	4,8	18,7	>0,05	-3,0	-2,6	15,2	<0,01
QVm	1,3	1,2	0,3	1,3	1,2	0,3	>0,05	1,1*	1,0	0,3	<0,05
АКТГ pg/ml	8,2	4,6	11,9	10,8	8,3	9,2	>0,05	12,3	10,5	9,7	>0,05
Кортизол nmol/l	407,0	362,1	161,4	502,2	528,1	154,0	>0,05	440,2	434,4	144,7	>0,05
ИЛ-1 $\alpha$ pg/ml	757,3	522,0	862,2	252,6	177,0	364,4	>0,05	223,7	158,0	335,0	<0,05
ФНО- $\alpha$ pg/ml	2,6	0,1	4,8	8,3	1,4	11,3	>0,05	8,2	6,1	8,6	>0,05

Примечание: p – достоверность различий признака по сравнению с контрольной группой, тест Манна-Уитни; \* – достоверность изменения признака в течение предоперационного периода, тест Вилкоксона,  $p < 0,01$

дования связаны с ингибирующим влиянием высокого содержания АКТГ на продукцию ИЛ-1, что согласуется с результатами ряда авторов [4]. Содержание же ФНО- $\alpha$  к операции практически не изменилось. Необходимо подчеркнуть, что на всех этапах исследования у пациентов I группы отмечена в той или иной степени отрицательная корреляция между содержанием АКТГ и исследуемых цитокинов, что подчёркивает ингибирующий эффект АКТГ на синтез цитокинов.

На первом этапе исследования у пациентов II группы наблюдались достоверное ( $p < 0,01$ ) преобладание парасимпатотонии, достоверно ( $p < 0,05$ ) высокие показатели АКТГ, по сравнению с контрольной группой (таблица 2). При этом показатели кортизола у пациентов были достоверно ( $p < 0,05$ ) выше контрольной группы. Тогда как средние показатели ИЛ-1 $\alpha$  у пациентов были значительно ниже, а ФНО- $\alpha$  выше по сравнению с контрольной группой.

При сравнении показателей I и II групп, полученных на первом этапе исследования, наблюдали преобладание симпатотонии в I группе и парасимпатотонии – во II группе. Кроме того, средние показате-

тели АКТГ во II группе были значительно выше I группы. Преобладание парасимпатотонии и высокие показатели АКТГ связаны с более выраженной неудовлетворительной адаптацией пациентов II группы в условиях эмоционального напряжения, что согласуется с данными ряда авторов [10]. Таким образом, у пациентов II группы была более выраженная эмоциональная декомпенсация, по сравнению с I группой.

Введение диазепама пациентам II группы в течение предоперационного периода способствовало значительному снижению активности парасимпатического отдела ВНС и достоверному преобладанию симпатотонии к моменту операции, достоверному снижению уровня АКТГ и значительному снижению кортизола, что способствовало увеличению содержания ИЛ-1 $\alpha$ . Кроме того, сохранилась и отрицательная корреляция между АКТГ и показателями исследуемых цитокинов.

Таким образом, диазепам, снижая тревогу у пациентов, способствовал достоверному преобладанию симпатотонии, снижению показателей АКТГ, кортизола и увеличению ИЛ-1 $\alpha$ . Необходимо подчеркнуть, что преобладание симпатического звена

**Динамика содержания ИЛ-1 $\alpha$  и ФНО- $\alpha$  у пациентов с высокой вегетативной реактивностью в предоперационном периоде на фоне терапии диазепамом**

Показатели	III группа (n=15)			II гр. за 2 сут. до операции (n=20)			p	II гр. за 2 ч. до операции (n=20)			p
	Среднее значение	Медиана	Стандарт. отклон.	Среднее значение	Медиана	Стандарт. отклон.		Среднее значение	Медиана	Стандарт. отклон.	
ВИ	11,0	12,5	15,0	-5,7	-3,9	17,5	<0,01	1,5*	2,2	11,4	<0,05
QVm	1,3	1,2	0,3	1,3	1,2	0,3	>0,05	1,3	1,3	0,3	>0,05
АКТГ pg/ml	8,2	4,6	11,9	16,1	15,4	9,6	<0,01	11,7*	12,0	7,1	<0,05
Кортизол nmol/l	407,0	362,1	161,4	530,7	514,8	184,3	<0,05	419,2	388,1	152,1	>0,05
ИЛ-1 $\alpha$ pg/ml	757,3	522,0	862,2	347,6	210,2	295,0	>0,05	363,4	220,1	324,3	>0,05
ФНО- $\alpha$ pg/ml	2,6	0,1	4,8	7,7	0,5	11,3	>0,05	7,0	0,4	9,8	>0,05

Примечание: p – достоверность различий признака по сравнению с контрольной группой, тест Манна-Уитни; \* – достоверность изменения признака в течение предоперационного периода, тест Вилкоксона, (p<0,05).

регуляции в экстремальных условиях способствует эмоциональной и соматической удовлетворительной адаптации [10], что согласуется с концепцией Л.Орбели об адаптационно-трофической роли симпатического отдела ВНС. Усиление симпатической регуляции в условиях предоперационного периода в результате снижения парасимпатических влияний способствует снижению АКТГ и повышению содержания ИЛ-1 $\alpha$ , что должно, по нашему мнению, найти своё отражение и на показателях системы иммунитета. Кроме того, обращало на себя внимание то, что в предоперационном периоде у пациентов I группы в условиях преобладания парасимпатотонии, снижения вегетативной реактивности показатели ФНО- $\alpha$  практически не изменились. Тогда как на фоне диазепама у пациентов II группы, когда преобладала симпатотония и достоверно (p<0,05) снижались показатели АКТГ, ФНО- $\alpha$  имел выраженную тенденцию к снижению. По-видимому, более удовлетворительная вегетативная и гормональная адаптация в экстремальных условиях может способствовать снижению ФНО- $\alpha$ , что всё же требует дальнейшего изучения.

### Выводы

1. У пациентов с высокой вегетативной реактивностью в предоперационном периоде на фоне снижения ВИ и QVm, увеличения АКТГ снижаются показатели ИЛ-1 $\alpha$  в сыворотке крови.

2. Введение диазепама в предоперационном периоде пациентам с высокой вегетативной реактивностью повышает ВИ, снижает содержание АКТГ и кортизола, способствуя тем самым увеличению содержания ИЛ-1 $\alpha$  и снижению ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Полушин, Ю. С. Руководство по анестезиологии и реаниматологии / Ю. С. Полушин. – СПб., 2004. – 656 с.
2. Нейроэндокринная регуляция иммунитета / П. Н. Учакин [и др.] // Вест. Рос. АМН. – 2007. – № 9. – С. 26-31.
3. Chrousos, G. P. Regulation and dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis / G. P. Chrousos // Endocrinol. Metab. Clin. North. Am. – 1992. – Vol. 21. – P. 833-858.
4. Пути взаимодействия нервной, эндокринной и иммунной систем в регуляции функций организма / В. Н. Казаков [и др.] // Архив клин. и эксперим. медицины. – 2004. – Т. 13, № 1-2. – С. 3-10.

5. Chrousos, G. P. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation / G. P. Chrousos // *New Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 332. – P. 1351-1362.
6. Time-dependent sensitization of corticotrophin-releasing hormone, arginine -vasopressin and c-fos immunoreactivity within the mouse brain in response to tumor necrosis factor-alpha / S. Haylay [et al.] // *Neuroscience.* – 2001. – Vol. 106, N 1. – P. 137-148.
7. Шхинек, Э. К. Интерлейкин-1 в реализации иммунонейроэндокринных взаимосвязей / Э. К. Шхинек, Е. Г. Рыбакина, Е. А. Корнева // *Успехи соврем. биологии.* – 1993. – Т. 113, № 1. – С. 95-106.
8. The dialogue between the brain and immune system involves not only the HPA-axis / K. Schauenstein [et al.] // *Z. Rheumatol.* – 2000. – Vol. 59, N 2. – P. 1149-1153.
9. Связь психоэмоционального состояния с регуляцией ритма сердца и иммунным статусом человека / Е. И. Мастерова [и др.] // *Рос. физиол. журн.* – 1999. – Т. 85, № 5. – С. 621-627.
10. Сергеенко, Н. И. Функциональные взаимоотношения отделов вегетативной нервной системы в условиях общей анестезии / Н. И. Сергеенко. – Витебск, 2009. – 236 с.
11. Соловьёва, А. Д. Методы исследования вегетативной нервной системы / А. Д. Соловьёва, А. Б. Данилов // *Заболевания вегетативной нервной системы: рук. для врачей / А. М. Вейн [и др.]; под ред. А. М. Вейна.* – М.: Медицина, 1991. – Гл. 2. – С. 39-84.
12. Меерсон, Ф. З. Адаптация к стрессовым ситуациям и физическим нагрузкам / Ф. З. Меерсон, М. Г. Пшенникова. – М.: Медицина, 1988. – 233 с.

**Адрес для корреспонденции**

210035, Республика Беларусь,  
г. Витебск, ул. Терешковой 14 – 114,  
тел. моб.: +375 33 316-10-25  
e-mail: katarinaanaest@gmail.com,  
Никитина Е.В.

*Поступила 31.05.2010 г.*

---

---

**УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!**

**21-22 октября 2010 года в г. Кировограде (Украина) будет проводиться международная конференция «Современные проблемы торакальной хирургии».**

**Основные темы конференции**

1. Новые технологии в торакальной хирургии.
2. Хирургия средостения.
3. Хирургия пищевода.
4. Анестезиологические аспекты в торакальной хирургии.
5. Хирургия легких и плевры, хиатальных грыж ГЭРБ и ахалазии.
6. Травматические повреждения грудной клетки.
7. Хирургия туберкулеза легких.
8. Разное.

**Адрес организационного комитета:**

ул. Карла Маркса 65, г. Кировоград, Украина  
тел.: +38 (0522) 366001 факс: +38 (0522) 366002  
Для русскоязычных стран: тел: +38 (050) 2893128  
Для англоязычных стран: тел.: +38 (066) 7103410  
Email: acinus@shtorm.com; acinus@inbox.ru

**Дополнительная информация на сайте:** <http://www.acinus.org/confer/actual.htm>