© НИКИТИНА Е.В., 2010

ЗАВИСИМОСТЬ СОДЕРЖАНИЯ ИЛ-1 α И ФНО- α ОТ АКТИВНОСТИ ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С НИЗКОЙ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕАКТИВНОСТЬЮ В ПРЕДОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ И ИХ КОРРЕКЦИЯ

НИКИТИНА Е.В.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме. Проанализировано содержание ИЛ-1 α , ФНО- α и активность гипофизарно-надпочечниковой системы (ГНС) в предоперационном периоде у пациентов с низкой вегетативной реактивностью и их коррекция диазепамом. Обследовано 29 пациентов, госпитализированных для плановой операции, и 17 человек контрольной группы. О вегетативном статусе судили при помощи вегетативных индексов, уровень АКТГ и кортизола определяли методом РИА, содержание цитокинов исследовали методом ИФА. Установлено, что в предоперационном периоде у пациентов с преобладанием парасимпатической активности и низкой вегетативной реактивностью при практически неизменной активности ГНС снижаются показатели ИЛ-1 α и увеличивается ФНО- α . Введение диазепам в течение двух суток предоперационного периода таким пациентам снижает парасимпатическое влияние и активность ГНС, повышает вегетативную реактивность, что способствует повышению содержания ИЛ-1 α и снижению ФНО- α . Таким образом, введение диазепам пациентам с преобладанием парасимпатической активности и низкой вегетативной реактивностью в течение двух суток предоперационного периода снижает активность ГНС, способствуя синтезу ИЛ-1 α .

Ключевые слова: интерлейкин 1- α , фактор некроза опухоли- α , диазепам, низкая вегетативная реактивность, АКТГ, кортизол.

Abstract. The content of IL-1 α , TNF- α and the activity of the pituitary-adrenal system (PAS) in the preoperative period in patients with low vegetative reactivity and their correction with diazepam were analysed.

29 patients hospitalized for planned operation and 17 persons of the control group were examined. The vegetative status was evaluated by means of vegetative indices, the level of ACTH and cortisol was determined by RIA method, the content of cytokines was determined by enzymeimmunoassay. It has been established, that in the preoperative period in patients with the prevalence of parasympathetic activity and low vegetative reactivity when PAS activity is practically not changed the indices of IL-1 α decrease and those of TNF- α increase. Diazepam administration during two days of the preoperative period to such patients reduces parasympathetic influence and PAS activity, raises vegetative reactivity that contributes to increase of the content of IL-1 α and decrease of TNF- α . Thus, diazepam administration to patients with the prevalence of parasympathetic activity and low vegetative reactivity during two days of the preoperative period reduces PAS activity, promoting IL-1 α synthesis.

Эмоциональное напряжение, характерное для предоперационного периода [1], приводит к изменениям нейроиммунно-эндокринных взаимоотношений и, как след-

Адрес для корреспонденции: 210035, г.Витебск, ул. Терешковой, д. 14, кв. 114, д.тел. 52-21-35, моб. +375-33-316-10-25. – Никитина Е.В.

ствие, к изменениям в системе иммунитета [2]. Одним из центральных звеньев в этой сложной цепи взаимодействий является гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось [3], которая функционирует в тесной связи с цитокинами [4]. Цитокины, являясь медиаторами нейроиммунных взаимоотношений [5,6], иг-

рают важную роль в реализации стресс-реакции [7]. Участие ИЛ-1 в реализации стресс-реакции обусловлено его влиянием на уровень глюкокортикоидов и центральные структуры мозга [8].

Симпатический и парасимпатический отделы вегетативной нервной системы (ВНС) участвуют в реализации центрально обусловленных изменений интенсивности иммунных реакций [9]. Существуют данные о динамике продукции цитокинов в связи с симпатической активностью и о наличии отрицательной связи между продукцией провоспалительных цитокинов и глюкокортикоидов [10]. Неоднотипность функционального состояния ВНС и гипофизарно-надпочечниковой системы (ГНС) в предоперационном периоде [11] позволяет предположить, что определённому функциональному состоянию ВНС с соответствующей активностью ГНС может соответствовать определённый цитокиновый профиль.

Целью исследования явилось изучение зависимости содержания ИЛ-1 α и ФНО- α от активности гипофизарно-надпочечниковой системы у пациентов с низкой вегетативной реактивностью в предоперационном периоде и их коррекция.

Методы

В предоперационном периоде обследовано человек: 29 пациентов травматологического и хирургического профилей (из них 27 пациентов с переломами конечностей, 1 пациент с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы, 1 пациент с язвенной болезнью 12-перстной кишки), госпитализированных для планового оперативного вмешательства, и 17 человек контрольной группы, без гнойно-септических осложнений. Обследованными были мужчины и женщины в возрасте от 16 до 76 лет. Исследование проводилось с письменного согласия всех пациентов в два этапа:

1 этап – с 8.00 до 9.15 в день поступления в стационар;

2 этап – через 2 суток с 8.00 до 9.15, за 2 часа до операции.

У всех испытуемых определяли функциональное состояние ВНС, затем проводили

забор крови для исследования активности ГНС и содержания ИЛ-1 α и ФНО- α .

О функциональном состоянии ВНС судили по вегетативному индексу Кердо (ВИ) и индексу минутного объёма крови (QVm) [12].

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.

QVm характеризует степень вегетативной реактивности на предъявленный стимул.

$QVm = (АД_{с} - АД_{д}) \times ЧСС / (АД_{с\text{ норм}} - АД_{д\text{ норм}}) \times ЧСС_{\text{ норм}}$, где в числителе показатели систолического ($АД_{с}$) и диастолического ($АД_{д}$) давления и ЧСС конкретного пациента, а в знаменателе – «нормальные» показатели гемодинамики из таблицы Кассирского в зависимости от возраста и пола. В норме и в покое $QVm \approx 1,0$.

На момент госпитализации всех испытуемых разделили на 3 группы:

I группа (n=14) – пациенты, которые не получали инъекции диазепама в предоперационном периоде, средний возраст $51,6 \pm 11,6$ года.

II группа (n=15) – пациенты, которые в течение всего предоперационного периода (2 суток) утром и вечером получали внутримышечные инъекции 0,5% раствора диазепама по 2 мл, средний возраст $55,7 \pm 10,8$ года.

У пациентов обеих групп QVm в момент госпитализации был ниже 1,0.

III контрольная группа (n=17) – здоровые люди, которые накануне и во время исследования не подвергались воздействию стрессорных факторов, средний возраст $49,4 \pm 6,7$ года.

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 – счёт-

чика «Визард» финской фирмы «Pribori Oy». Для определения АКТГ использовали тест – систему чешской фирмы «Immunotech», для определения кортизола использовали белорусскую тест – систему УП «ХОПИБОХ Национальной академии наук Беларуси».

Определение ИЛ-1 α и ФНО- α в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа при помощи фотометра «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.

Оценили в динамике исследуемые показатели в каждой группе в течение предоперационного периода, сравнили полученные результаты между группами, определили корреляцию между показателями.

Полученные результаты обработали статистически, используя электронные пакеты анализа «Excel» и «STATISTICA 6.0» с применением таких непараметрических критериев, как Манна – Уитни, Вилкоксона и коэффициента корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

При сравнении показателей, полученных на первом этапе исследования, I и контрольной групп в I группе отмечено преобладание парасимпатотонии, более высокое содержание АКТГ, кортизола и достоверно ($p < 0,05$) низкие показатели ИЛ-1 α (таблица 1). При этом ФНО- α у пациентов был выше контроля. Увеличение АКТГ способствовало супрессии ИЛ-1 α [13]. На втором этапе исследования наблюдалось снижение парасимпатотонии и увеличение QV m , активность ГНС практически не изменилась. Это сопровождалось дальнейшим снижением показателей ИЛ-1 α , которые стали ещё более достоверно ($P < 0,01$) низкими по сравнению с контрольной группой. В динамике значительно увеличились показатели ФНО- α . Таким образом, в условиях предоперационного эмоционального напряжения у пациентов с исходно низкой вегетативной реактивностью на фоне высокой активности ГНС отмечено высокое содержание ФНО- α , но значительно низкие показатели ИЛ-1 α .

Таблица 1
Динамика содержания ИЛ-1 α и ФНО- α у пациентов с низкой вегетативной реактивностью в предоперационном периоде

Показатели	III группа (n=17)			I группа за 2сут. до операции (n=14)			I группа за 2ч. до операции (n=14)		
	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль
ВИ	4,41	-18,06	18,48	-10,50	-17,65	-3,75	-2,69	-17,65	10,26
QV m	0,84	0,72	0,90	0,81	0,71	0,91	0,90 •	0,81	1,04
АКТГ pg/ml	8,30	5,95	11,12	11,51	6,09	15,86	11,58	7,34	13,54
Кортизол nmol/l	358,51	233,58	525,92	417,97	308,97	482,72	399,66	309,44	459,03
ИЛ-1 α pg/ml	434,0	322,0	962,0	165,32 *	18,60	337,55	138,80**	45,20	192,44
ФНО- α pg/ml	0	0	0,92	11,49	0	24,11	14,92	0	23,46

Примечание: * – достоверность различий признака по сравнению с контрольной группой (тест Манна-Уитни), $p < 0,05$, ** – достоверность различий признака по сравнению с контрольной группой (тест Манна-Уитни), $p < 0,01$, • – достоверность изменения признака во время предоперационного периода, (критерий Вилкоксона), $p < 0,05$

Таблица 2

Динамика содержания ИЛ-1 α и ФНО- α у пациентов с низкой вегетативной реактивностью в предоперационном периоде на фоне терапии диазепамом

Показатели	III группа (n=17)			II группа за 2сут. до операции (n=15)			II группа за 2ч. до операции (n=15)		
	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль
ВИ	4,41	-18,06	18,48	-17,65	-32,80	1,16	-7,14	-31,58	-2,56
QV _m	0,84	0,72	0,90	0,82	0,69	0,88	0,88	0,75	1,10
АКТГ pg/ml	8,30	5,95	11,12	9,67	5,27	16,88	7,85	4,49	13,92
Кортизол nmol/l	358,51	233,58	525,92	403,28	296,42	493,63	358,03	309,86	477,05
ИЛ-1 α pg/ml	434,0	322,0	962,0	170,50	106,57	554,0	190,0	107,35	526,0
ФНО- α pg/ml	0	0	0,92	1,87 *	0,36	15,42	0	0	1,73

Примечание: * – достоверность различий признака по сравнению с контрольной группой (тест Манна-Уитни), $p < 0,05$.

На первом этапе исследования у пациентов II группы преобладала парасимпатотония с низкими показателями ИЛ-1 α по сравнению с контролем (таблица 2). При этом содержание АКТГ и кортизола во II группе было значительно выше контроля. Сравнив между собой показатели I и II групп, полученные на первом этапе исследования, мы отметили более выраженное преобладание парасимпатотонии во II группе. При этом показатели АКТГ и кортизола в ней были значительно ниже по сравнению с I группой, ИЛ-1 α несколько выше, а ФНО- α – ниже.

На фоне приёма диазепама у пациентов II группы к моменту операции парасимпатическая активность значительно снизилась, отмечено увеличение вегетативной реактивности и снижение на фоне транквилизирующего механизма действия диазепама активности ГНС. Снижение АКТГ и кортизола способствовало увеличению ИЛ-1 α , ФНО- α имел тенденцию к снижению. При сравнении полученных результатов у пациентов двух групп на втором этапе исследования, отмечены высокие показатели ИЛ-1 α у пациентов на фоне приёма диазепама. Кроме того, если у паци-

ентов I группы в предоперационном периоде показатели ФНО- α увеличились, а ИЛ-1 α снизились, то во II группе на фоне приёма диазепама динамика этих показателей была противоположной: содержание ИЛ-1 α увеличилось, ФНО- α – снизилось.

Помимо транквилизирующе-седативного эффекта диазепам обладает ещё и транквилизирующе-активирующим эффектом [14]. В предоперационном периоде диазепам, снижая тревогу и устраняя тем самым причину для преобладания парасимпатотонии, способствовал активизации симпатического отдела ВНС [11]. Снижение парасимпатической активности в условиях предоперационного периода способствовало снижению активности ГНС, повышая ИЛ-1 α , что должно, по нашему мнению, отразиться и на показателях системы иммунитета.

В каждой группе пациентов наблюдалась в той или иной степени отрицательная корреляция между величиной АКТГ и цитокинами.

Важно обратить внимание на пожилую возраст (51,6 $\pm$ 11,6 и 55,7 $\pm$ 10,8 года) пациентов обеих групп. Отмечена достоверно отри-

цательная корреляция между возрастом и ВИ у пациентов II группы накануне операции ($r=0,54$; $p<0,05$). Это связано с истощением нервной системы на фоне стресса и с развитием астено-депрессивных состояний, характерных для пожилых людей.

Заключение

1. У пациентов с низкой вегетативной реактивностью $0,81(0,71;0,91)$ в течение предоперационного периода на фоне предоперационного стресса активируется симпатический отдел ВНС (ВИ от $-10,50(-17,65;-3,75)$ до $-2,69(-17,65;10,26)$), увеличивается вегетативная реактивность до $0,90(0,81;1,04)$, что на фоне практически не изменившейся активности ГНС (АКТГ от $11,51(6,09;15,86)$ до $11,58(7,34;13,54)$ pg/ml и кортизол от $417,97(308,97;482,72)$ до $399,66(309,44;459,03)$ nmol/l) влечёт за собой снижение концентрации ИЛ-1 α в сыворотке крови от $165,32(18,60;337,55)$ до $138,80(45,20;192,44)$ pg/ml и увеличение содержания ФНО- α от $11,49(0,24;11)$ до $14,92(0,23;46)$ pg/ml.

2. Введение же таким пациентам диазепама в течение 2-3 суток предоперационного периода способствует активации вегетативного статуса (ВИ от $-17,65(-32,80;1,16)$ до $-7,14(-31,58;-2,56)$, QVm от $0,82(0,69;0,88)$ до $0,88(0,75;1,10)$), а также угнетению активности ГНС (АКТГ от $9,67(5,27;16,88)$ до $7,85(4,49;13,92)$ pg/ml и кортизола от $403,28(296,42;493,63)$ до $358,03(309,86;477,05)$ nmol/l), что, в свою очередь, способствует повышению содержания ИЛ-1 α от $170,50(106,57;554,0)$ до $190,0(107,35;526,0)$ pg/ml и снижению ФНО- α от $1,87(0,36;15,42)$ до $0(0;1,73)$ pg/ml в сыворотке крови.

Литература

1. Полушин, Ю.С. Руководство по анестезиологии и реаниматологии / Ю.С. Полушин. – СПб., 2004. – 656 с.
2. Friedman, E.M. Environmental stress mediates changes in neuroimmunological interactions / E.M. Friedman, D.A. Lawrence // *Toxicological Sciences*. – 2002. – Vol. 67, N 1. – P. 4-10.
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. 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.
5. Рыбакина, Е.Г. Трансдукция сигнала интерлейкина-1 в процессах взаимодействия нервной и иммунной систем организма / Е.Г. Рыбакина, Е.А. Корнева // *Вестн. Росс.АМН.* – 2005. – № 7. – С. 3-8.
6. Нейроэндокринная регуляция иммунитета / П.Н. Учкин [и др.] // *Вестн. Росс. АМН.* – 2007. – № 9. – С. 26-32.
7. Корнева, Е.А. Интерлейкин-1 в реализации стресс-индуцированных изменений функций иммунной системы / Е.А. Корнева, С.Н. Шанин, Е.Г. Рыбакина // *Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* – 2000. – Т. 86, № 3. – С. 292-302.
8. 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.
9. 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.
10. Вегетативное обеспечение иммунологических функций у здоровых людей, различающихся по уровню кратковременной памяти / Т.Я. Абрамова [и др.] // *Сибир. онколог. журн.* – 2005. – Т. 13, № 1. – С. 67-73.
11. Сергеев, Н.И. Функциональные взаимоотношения отделов вегетативной нервной системы в условиях общей анестезии / Н.И. Сергеев. – Витебск, 2009. – 236 с.
12. Соловьёва, А.Д. Методы исследования вегетативной нервной системы / А.Д. Соловьёва, А.Б. Данилов // *Заболевания вегетативной нервной системы: руководство для врачей / А.М. Вейн [и др.]; под ред. А.М. Вейна.* – М.: Медицина, 1991. – Гл. 2. – С. 39-84.
13. Пути взаимодействия нервной, эндокринной и иммунной систем в регуляции функций организма / В.Н. Казаков [и др.] // *Архив клин. и экспериментал. медицины.* – 2004. – Т. 13, № 1-2. – С. 3-10.
14. Александровский, Ю.А. Клиническая иммунология пограничных психических расстройств / Ю.А. Александровский, В.П. Чехонин – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 256 с.

Поступила 04.06.2010 г.

Принята в печать 02.09.2010 г.