

**Е.Ф. Баринов, Е.Я. Фісталь, О.Е. Баринов,
Н.М. Бондаренко, С.В. Зяблицев**

Вплив термічного ушкодження на реактивність нейроендокринної системи

С целью изучения стрессорной реактивности гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы у пациентов с термическими ожогами кожи II-IV степени определяли содержание кортизола в крови, хемосенситивность глюкокортикоидных рецепторов на тромбоцитах и влияние на эти показатели инфузий дексаметазона. В I группе пациентов с нормальным состоянием реактивности организма, имеющих повышенный исходный уровень кортизола, через 2-3 ч после инфузии дексаметазона содержание гормона возрастало на 34,1%, а через 5-6 ч и в дальнейшем – снижалось. У пациентов II группы с низким исходным уровнем кортизола введение дексаметазона вызывало пролонгацию гормонального ответа (концентрация кортизола повышалась через 2-3, 5-6, 24 ч на 57,9, 27,1, 16,9 % соответственно), что является проявлением его модифицирующего эффекта на стрессорную реактивность системы. Установленное у этих пациентов снижение хемосенситивности глюкокортикоидных рецепторов необходимо учитывать при оценке тяжести воспалительной реакции в связи с модулирующим воздействием стероидных гормонов на продукцию цитокинов.

ВСТУП

Активність гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи (ГГАС), що відіграє значну роль у компенсаторно-приспосувальних реакціях організму, змінюється під впливом екзогенних чинників. Невивченою залишається модифікація ГГАС у відповідь на виражений тривалий стрес, яким є термічне ушкодження шкіри. Питання актуальне, оскільки призначення глюкокортикоїдних гормонів (ГК) у процесі інтенсивної терапії в даного контингенту хворих може призводити до порушення балансу циркулюючих стероїдних гормонів.

Метою нашої роботи було вивчення стресової реактивності ГГАС у пацієнтів з термічним ушкодженням шкіри та впливу на цей процес інфузій дексаметазону.

МЕТОДИКА

Обстежено 32 хворих віком від 16 до 65 років з термічними опіками шкіри II-IV ступеня при загальній площі опікових ран від 20 до 65 % від загальної поверхні тіла. Хворих розподілили на дві групи: I група – нормальний стан організму, II – гіпореактивний. Вміст кортизолу вивчали в момент надходження пацієнта в опіковий центр, але не пізніше ніж через 12 год після травми, а також через 2-3, 5-6 і 24 год після одноразового введення в судинне русло 8 мг дексаметазону. Хемосенситивність рецепторів (ГК) аналізували на суспензії тромбоцитів, що виділені з крові пацієнтів, через 24 год після призначення гормону. АДФ (5 мкмоль/л) використовували як індуктор агрегації, а дексаметазон (10-100 нмоль/л) – як агоніст ГК-рецепторів. Концентрацію кортизолу в плазмі визначали за допомогою іму-

ноферментних наборів IMMUNOTECH (Чеська Республіка). Контролем була концентрація кортизолу у крові, 10 здорових осіб відповідного віку.

Результати обробляли статистично, використовуючи пакет комп'ютерних прикладних програм; оцінку вірогідності різниці між величинами, що зіставлялися, проводили за допомогою критеріїв Стюдента, Вілкоксона-Манна-Уїтні та коефіцієнта кореляції Спірмена [1].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вивчення гормональної стресорної відповіді ГГАС через 8-12 год після термічного ушкодження виявило різний характер зміни вмісту кортизолу в крові обстежених пацієнтів (рис. 1). У пацієнтів I групи виявлено підвищення вмісту гормону на 23,6 % ($P < 0,05$), а в осіб II групи – його зниження на 15,8 % щодо контрольних значень ($P > 0,01$). Введення дексаметазону супроводжувалося підвищенням концентрації кортизолу через 2-3 год у осіб I групи на 34,1 % ($P < 0,05$) і II групи на 57,9 % порівняно з вихідним значенням ($P < 0,05$) (рис. 2). Через 5-6 год концентрація кортизолу в крові пацієнтів I групи зменшувалася на 34,6 % ($P < 0,05$), тоді як у II групі вона зберігалася підвищеною на 27,1% ($P < 0,05$) щодо контрольних значень. До кінця спостереження за динамікою гормону в осіб I групи спостерігалася тенденція до від-

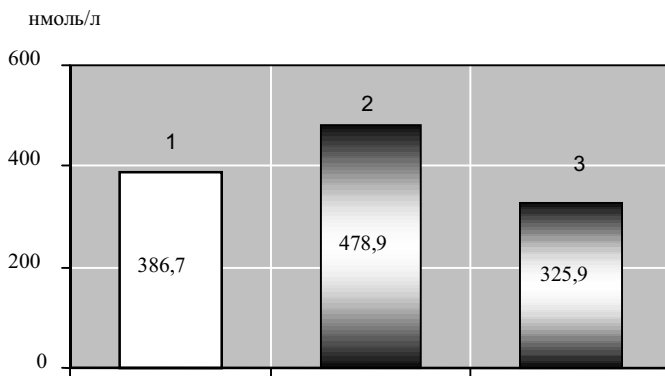


Рис. 1. Вміст кортизолу в плазмі крові у здорових осіб (1), пацієнтів з нормальним (2) і гіпореактивним (3) станом організму, що мають опіки шкіри.

новлення показника, а у пацієнтів II групи вміст кортизолу залишався підвищеним. Тому цікаво було проаналізувати хемосенситивність ГК-рецепторів на клітинах-цілях. Вивчення кривої доза - відповідь продемонструвало наявність високої чутливості рецепторів у пацієнтів I групи і зниження – у II групі порівняно зі значеннями у контрольній групі (рис. 3). При цьому в I групі найбільш виражений дезагрегаційний ефект виявлявся в діапазоні малих і середніх концентрацій дексаметазону, а в II - при максимальній дозі гормону в інкубаційному розчині.

Термічне ушкодження шкіри є сильним стресорним впливом на організм, і причинно-наслідкові зв'язки, що формуються за таких умов, залишаються предметом численних досліджень. Проте ми не знайшли літературних даних, що стосуються розходжень у реактивності ГГАС у різних пацієнтів. Sedowofia та співавт. протягом перших 5 днів досліджували вплив термічного ушкодження на вміст стресорних гормонів у дітей із площею опіку 10-61 % від загальної поверхні тіла [5]. Аналізуючи представлений у роботі фактичний матеріал, слід відмітити широкий діапазон концентрацій кортизолу в різних пацієнтів (від 473,0 до 895,0 нмоль/л) і інтервал часу (від 24 до 36 год), протягом якого вміст гормону повертався до вихідних значень. Аналогічну картину можна спостерігати й у дорослих пацієнтів (у віці між 15 і 65 роками), що мали термічний опік площею 15-95 % від загальної поверхні тіла [4]. Дослідження молекул-регуляторів секреції гормонів стресу дозволило знайти короткочасне підвищення вмісту кортикотропіну та вазопресину, тоді як концентрація кортикотропін-релізинг-гормону не змінювалася. Таким чином, складається враження про “поломку” механізму функціонування негативного зворотного зв'язку після термічного ушкодження. Тим більше, що радіолігандний аналіз з [^3H]-дексаметазоном продемонстрував знижен-

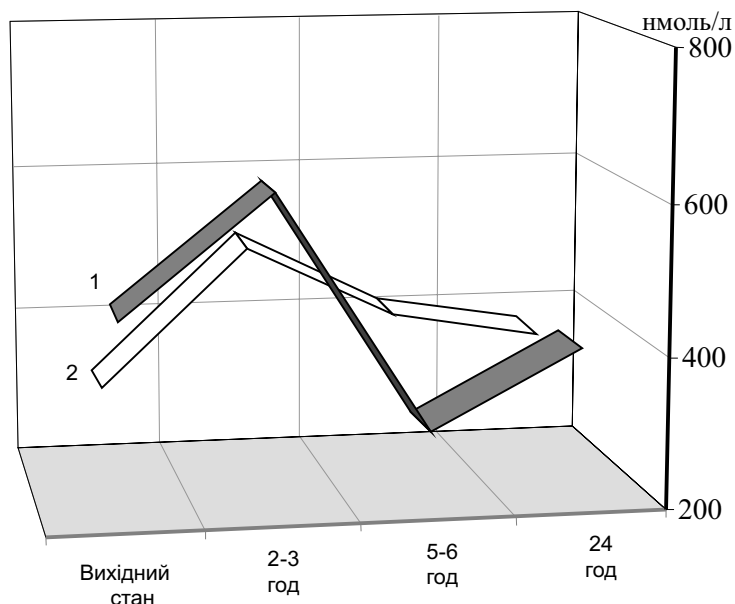


Рис. 2. Динаміка вмісту кортизолу в плазмі крові пацієнтів з опіками шкіри після одноразового введення 8 мг дексаметазону: 1 – пацієнти з нормальним станом реактивності організму, 2 – пацієнти з гіпореактивним станом організму. За віссю абсцис – термін після інфузії дексаметазону, за віссю ординат – концентрація кортизолу.

ня зв'язувальної здатності ГК-рецепторів на лімфоцитах уже через 2 год після опіку [7]. Виявлений негативний зв'язок між концентрацією кортизолу в плазмі і кількістю ГК-рецепторів лише відображає існування внутрішньоклітинної петлі down-регуляції.

Результати нашого дослідження підтвердили, що реактивність ГГАС потерпілих у відповідь на опікову травму істотно відрізняється. Поряд з нормореактивними пацієнтами, для яких характерне підвищення вмісту кортизолу, зустрічалися гіпореактивні – у яких після термічного ушкодження розвивалася гіпокортизолемія. Тест з одноразовим введенням дексаметазону дозволив проана-

лізувати регуляцію в ГГАС. І якщо в I групі хворих після введення гормону розвивалася “слідова” реакція у вигляді короткочасного інгібування ендогенної продукції кортизолу, то у II групі цей феномен не відтворювався. Причини цього явища, ймовірно, приховані в зниженні рецепторного зв'язування ГК і/або хемосенситивності самих ГК рецепторів мозкових структур (гіпоталамуса, гіпофіза, гіпокампа та фронтальної кори), що відповідають за реалізацію механізму зворотного зв'язку в ендокринній системі [2, 6]. Не можна виключити і вплив ГК на нейромедіаторний обмін у ядрах різних структур мозку, наслідком чого є модуляція секреції гормонів у пе-

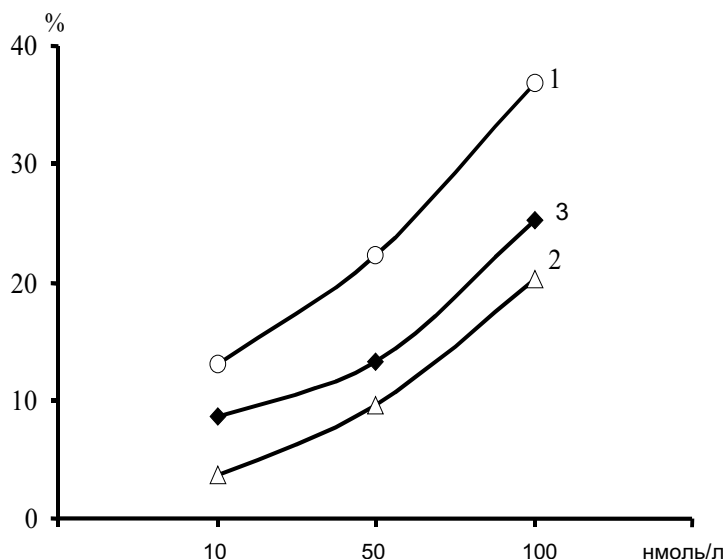


Рис. 3. Вплив дексаметазону на АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів периферичної крові пацієнтів з опіками шкіри: 1 – пацієнти з нормальним станом реактивності організму, 2 – пацієнти з гіпореактивним станом організму, 3 – контроль. За віссю абсцис – концентрація дексаметазону, за віссю ординат – ступінь дезагрегації тромбоцитів.

рифферичних ендокринних органах [3].

Таким чином, введення ГК протягом першої доби після термічного ушкодження викликає у гіпореактивних пацієнтів модифікуючий ефект на стресорну реактивність ГГАС, що проявляється пролонгацією гормональної відповіді. Зниження хемосенситивності ГК-рецепторів на клітинах-цілях, у тому числі й клітинах крові, що лежить в основі цього феномена, треба враховувати під час оцінки тяжкості запальної реакції у зв'язку з модулюючим впливом стероїдних гормонів на продукцію цитокінів.

**E.F.Barynov, E.Ya.Fystal, A.E.Barynov,
N.N.Bondarenko, S.V.Zyablintsev**

EFFECTS OF THERMAL INJURE ON REACTIVITY OF NEUROENDOCRINE SYSTEM

To study reactivity of hypothalamo-hypophyseal-adrenal system to stress in patients with thermal skin burns we determined the content of cortisol in blood, chemosensitivity of glucocorticoid receptors on thrombocytes and effects of dexamethasone infusions on these parameters. In patients with normal reactivity of the organism and increased initial level of cortisol its content was shown to be increased by 34.1% in 2-3 hours after infusion of dexamethasone, but it decreased in 5-6 hours and subsequently. In patients with low initial level of cortisol dexamethasone caused prolongation of the hormonal response (the level of cortisol increased by 57.9% in 2-3 hours; by 27.1% in 5-6 hours, and by 16.9% in 24 hours as compared to the initial level), which is a manifestation of its modifying effect

on the reactivity of the system to stress. In these patients decrease in chemosensitivity of glucocorticoid receptors should be taken into consideration at analysis of the inflammatory reaction owing to modifying effects of steroid hormones on the cytokine production.

M.Gorky Medical University, Donetsk

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
2. Feldman S., Weidenfeld J. Glucocorticoid receptor antagonists in the hippocampus modify the negative feedback following neural stimuli // *Brain Res.* – 1999. – **821**, №1. – P.33-37.
3. Maccari S., Mormada P., Piazza P.V. et al. Hippocampal type I and type II corticosteroid receptors are modulated by central noradrenergic systems // *Psychoneuroendocrinology.* – 1992. – **13**, № 2-3. – P.103-112.
4. Murton S.A., Tan S.T., Prickett T.C., Frampton C., Donald R.A. Hormone responses to stress in patients with major burns // *Br. J. Plast. Surg.* – 1998. – **51**, № 5. – P. 388-392.
5. Sedowofia K., Barclay C., Quaba A. et al. The systemic stress response to thermal injury in children // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* – 1998. – **49**, № 3. – P. 335-341.
6. Spencer R.L., Kim P.J., Kalman B.A., Cole M.A. Evidence for mineralocorticoid receptor facilitation of glucocorticoid receptor-dependent regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity // *Endocrinology.* – 1998. – **139**, № 6. – P.2718-2726.
7. Wu Y.H. Glucocorticoid receptor (GCR) in canine peripheral lymphocyte during early postburn period // *Zhonghua Zheng Xing Shao Shang Wai Ke Za Zhi.* – 1992. – **8**, № 3. – P. 225-227, 250.

*Донец. мед. ун-т ім. М.Горького
М-ва охорони здоров'я України*

*Матеріал надійшов
до редакції 4.02.2002*