

АДАПТАЦИОННАЯ РОЛЬ СИМПАТОАДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Л.А.Овсепян

*/Кафедра внутренних болезней N1 Ереванского государственного
медицинского университета им. М.Гераци/
375025, Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: периодическая болезнь, симпатoadреналовая система, стресс, общеадаптационный синдром, надпочечники, катехоламины

В развитии общего адаптационного синдрома (ОАС) при стрессе ключевая роль отводится симпатoadреналовой системе (САС), активация которой способствует повышению содержания в организме адренокортикотропного гормона (АКТГ), глюкокортикоидов, катехоламинов, продуктов перекисного окисления липидов и др. Наряду с этим, ОАС характеризуется более сложными нейрогуморальными сдвигами, изменением уровня гормонов во многих эндокринных железах, тимико-лимфатической системе, а также перестройкой в стресс-лимитирующих и реализующих системах организма.

Г. Селье указывал, что наряду с эустрессом и дистрессом стресс характеризуется и такими понятиями как гипо- и гиперстресс. При этом как гипо-, так и гиперстресс могут переходить либо в эустресс (благоприятный исход), либо в дистресс (неблагоприятный исход, приводящий к развитию заболевания) [11].

Прогрессивное, приступообразное течение периодической болезни (ПБ) с сильным болевым синдромом, изнуряющей гипертермической реакцией и транзиторными полисерозитами создает в организме острую и хроническую стрессогенную ситуацию с развитием изменений в САС, тимико-лимфатической, оксидантной, стресс-лимитирующей и реализующей и многих других системах организма [1, 3, 6-8, 21, 25, 26].

Целью настоящей работы явилось изучение функциональной активности САС и установление её патогенетической значимости при ПБ в рамках ОАС.

В наших предыдущих работах [4] показано, что по мере прогрессирования ПБ и осложнения её амилоидозом нарастают функциональные на-

рушения в коре надпочечников. Активация функций коры надпочечников во время типичных приступов ПБ является ответной реакцией конечного звена адаптационной системы на сверхсильный раздражитель и расценивается нами как физиологическая мера защиты организма (адаптационная реакция).

Наряду с этим нами выявлен фазовый характер изменений секреции АКТГ аденогипофизом. Так, за периодом повышенной секреции АКТГ во время пароксизмов наступает фаза, характеризующаяся спадом его секреции. Фазовость секреции АКТГ, присущая преамилоидной стадии ПБ, по-видимому, способствует предохранению надпочечниковой системы от истощения при длительном стрессорном воздействии пароксизмов заболевания (табл. 1).

Таблица 1

Содержание АКТГ в сыворотке крови при ПБ

Группа обследованных		n	АКТГ, нг/л	P ₁	P ₂
Больные ПБ	вне приступа	52	25.5 ± 1.8	< 0.01	-
	приступ	27	59.6 ± 4.8	< 0.001	< 0.001
	амилоидоз I стадии	10	36.6 ± 2.8	> 0.1	< 0.01
Здоровые		10	35.0 ± 1.8	-	-

Примечание. P₁ — достоверность различий в сравнении с показателем здоровых лиц; P₂ — в сравнении с межприступным периодом.

Показано, что при ПБ с амилоидозом имеется диссоциация функционирования аденогипофиза (нормальное содержание в сыворотке крови АКТГ) и коры надпочечников (резкое снижение содержания глюкокортикоидов), свидетельствующая о том, что в определенной стадии развития ПБ надпочечники выходят из-под контроля гипофиза, становятся автономными и перестают выполнять свои функции в системе обратной связи. Подтверждением этого являются результаты нагрузочных проб с АКТГ у больных ПБ без амилоидоза (табл. 2), которые выявили неполноценность реакции надпочечников, возникающей в динамике развития заболевания и достигающей максимума при присоединении амилоидоза. В последнем случае нарушается способность коры надпочечников адекватно реагировать на возрастающий уровень АКТГ, что выражается в отрицательной или парадоксальной реакции данной железы в условиях нагрузочной пробы.

Исходя из представленных данных, амилоидоз при ПБ следует рассматривать в рамках ОАС как стадию истощения, что подтверждается результатами морфологических исследований надпочечников 8 больных ПБ с амилоидозом, скончавшихся от уремии, обусловленной амилоидным нефрозом. Нашими исследованиями было выявлено истощение морфологического субстрата гормонообразования и его амилоидное перерождение.

Таблица 2

Показатели глюкокортикоидной функции коры надпочечников при ПБ до и после нагрузочной пробы с АКГГ пролонгированного действия

Группа обследованных		n	До нагрузки		После нагрузки					
			17-ОКС, нмоль/сутки	11-ОКС, нмоль/л	17-ОКС, нмоль/сутки			11-ОКС, нмоль/л		
					1-й день	2-й день	3-й день	1-й день	2-й день	3-й день
Здоровые		8	9.8±1.8	480.0±20.6	17.6±1.6	23.6±1.8	28.6±2.1	865±20.5	1025±25.6	1185±30.6
Больные ПБ	редкие приступы	7	7.8±0.9	280.8±8.6	9.8±0.9	17.1±0.9	19.8±1.6	296±8.4	512±10.5	588±24.6
	частые приступы	28	7.4±0.8	270.6±7.4	7.8±0.8	11.8±0.9	15.8±1.6	294±10.6	405.5±15	502.5±15
	I стадия амилоидоза	9	3.8±0.3	160±1.8	3.7±0.1	4.0±0.8	3.8±0.1	160±1.8	165±3.4	160±2.0

Таблица 3

Цитотоксическое действие лимфоцитов доноров и больных ПБ на эмбриональные ткани-мишени

Место воздействия	Почка		Надпочечник		Печень	
	кол-во эксплант.	угнетение роста, %	кол-во эксплант.	угнетение роста, %	кол-во эксплант.	угнетение роста, %
Интактная ткань	78	25.64	62	17.74	107	23.70
Лимфоциты доноров	8	12.50	14	21.43	18	22.23
Лимфоциты больных ПБ	26	76.98	17	82.35	51	56.86

Результаты цитотоксического теста лимфоцитов при ПБ свидетельствуют, что тканями-мишенями при ПБ являются ткани надпочечников (82.3 %) и почек (76.9 %) (табл. 3).

Нами также выявлено нарушение сезонных ритмов функциональной активности коры надпочечников при ПБ, приводящее к десинхронозу, который, являясь результатом развития патологических состояний в организме, сам может стать фактором, способствующим прогрессированию болезни [2, 12].

Надо отметить, что вредоносный эффект стресса зависит не только от силы, продолжительности действия раздражителя, но и от повторяемости воздействия, от реактивности организма, которая в свою очередь имеет наследственную основу.

Нами [6] также установлена важная роль основных медиаторов САС – адреналина и норадреналина в развитии пароксизмов ПБ (табл. 4).

Суточная экскреция катехоламинов у больных ПБ и при осложнении амилоидозом

Группа обследованных		n	Адреналин, мкг/сутки	Норадреналин, мкг/сутки
Здоровые		15	11.6±0.49	33.37±1.17
Больные ПБ	вне приступа	37	15.8±0.6	38.0±1.54
	приступ	14	23.8±0.78	78.5±5.41
	амилоидоз I стадии	4	5.25±0.23	13.4±0.45

Как показывают представленные в табл. 4 данные, у больных ПБ наблюдается активация САС, особенно выраженная во время пароксизмов. У больных же ПБ с амилоидозом происходит угнетение САС. Эти данные нашли подтверждение в работах ряда зарубежных авторов [14–18,20,21,28], которые считают ПБ наследственным заболеванием, сопровождающимся аномалиями метаболизма катехоламинов ("ПБ – катехоламинчувствительная лихорадка с семейным амилоидозом и нейропатией"). В литературе имеется описание редкого случая ПБ с повышенным уровнем ангиотензина I при положительном метараминоловом тесте [19]. М. Barakat и соавторы [14] впервые установили, что симпатомиметик метараминол, стимулируя эндогенное образование катехоламинов, способствует разворачиванию типичного симптомокомплекса ПБ, которое можно предотвратить с помощью колхицина (0.6–1.2 мг/сутки). На основании этих данных авторы предлагали метараминоловую провокационную пробу как специфический метод диагностики ПБ. Аналогичные исследования были проведены и Н. Huppertz, Н. Michels [20], которые показали, что метараминоловый тест положителен у всех больных ПБ без амилоидоза. При этом после трехнедельной терапии колхицином у некоторых из этих больных метараминоловая проба была отрицательной.

М. Barakat и соавторы [17], сравнивая катехоламиновый профиль сыворотки крови и мочи у больных ПБ, установили снижение уровня допамина в сыворотке и повышение его уровня в моче как во время, так и вне приступов ПБ. При этом изменений в уровне норэпинефрина не отмечалось. В то же время в сыворотке больных заметно снижалось содержание эпинефрина вне приступов и резко повышалось во время приступов. Содержание эпинефрина в моче вне зависимости от активности заболевания было ниже, чем у здоровых лиц, что свидетельствовало о ненормальной почечной экскреции эпинефрина. Уровень метанефрина в моче больных ПБ повышался вне приступов и не отличался от контрольного во время приступов, что также свидетельствовало о нарушении почечного клиренса метанефрина. Инфузия метараминола у больных ПБ сопровождалась повышением содержания в сыворотке допамина и эпинефрина, но не норэпинефрина. При этом содержание допамина,

эпинефрина и метанефрина в моче не изменялось, что указывало на наличие диссоциации между сывороточным и мочевым уровнями этих катехоламинов.

В заключение авторы подчеркивают, что данная диссоциация приводит к удерживанию и хранению в сыворотке этих катехоламинов, которые впоследствии проникают через серозные оболочки и инициируют процесс острого воспаления. Колхицин же, снижая уровень катехоламинов в сыворотке, предотвращает проникновение их в серозные оболочки и развитие последующего воспаления. Положительный эффект колхицина можно объяснить также его ингибирующим действием на транспорт содержащие катехоламины везикул в нейронах гипоталамуса и воздействием на обмен гормонов надпочечников и циклических нуклеотидов [22, 27].

В работах М. Barakat и соавторов [16] изучена активность допамин- β -гидроксилазы у 91 больного ПБ и 102 здоровых лиц и установлена высокая специфичность диагностического теста по определению активности данного фермента при ПБ. Авторы показали, что активность допамин- β -гидроксилазы была значительно выше у нелеченых асимптоматичных больных ПБ и больных в приступе по сравнению с контролем (соответственно 155.8 ± 14.1 и 43.3 ± 1.9 ммоль/мин, $P < 0.0001$). Лечение колхицином способствовало снижению активности фермента до контрольного уровня. Dhondt A. и соавторы [20] описали случай ПБ, проявляющийся пароксизмами полисерозита с повышением активности допамин- β -гидроксилазы, нормализующейся при лечении колхицином ($1,2$ мг/сутки).

Следует отметить, что адаптация к воздействию стрессовых факторов сопровождается активацией стресс-реализующей адренергической системы и повышением активности тирозингидроксилазы — основного фермента, участвующего в синтезе катехоламинов. Наряду с этим отмечают сдвиги и в стресс-лимитирующей системе, отражением которых являются активация ферментов синтеза соответствующих медиаторов, повышение содержания гамма-аминомасляной кислоты, простагландинов, ферментативных и неферментативных антиоксидантов и др. [5]. Дисбаланс между стресс-реализующими и стресс-лимитирующими системами приводит к нарушению нормального течения процесса адаптации и развитию патологии, имеющей место и при ПБ, особенно выраженной в случае осложнения амилоидозом [7].

Известно, что увеличение содержания катехоламинов в организме сопровождается различными нейроэндокринными и вегетативными реакциями (увеличение АКТГ, озноб, артериальная гипертония, тахикардия, гипергликемия и другие симпатические реакции). Однако при ПБ катехоламиновая реакция, как показывают накопленные данные клинико-лабораторных исследований отечественных и зарубежных ученых, не проявляется в полной мере, что, по-видимому, связано с отсутствием перmissive влияния глюкокортикоидов при данном заболевании (катехоламины приводят к нейроэндокринным сдвигам только в присутст-

вии нормальных количеств кортизола и других гормонов коры надпочечников [2]). Выявленная нами при ПБ глюкокортикоидная недостаточность, возможно, и является одной из основных причин отсутствия многих нейроэндокринных сдвигов в рамках ОАС, обусловленных катехоламинами.

По мнению некоторых авторов [9,13], при аллергических заболеваниях значительно большее количество адреналина идет на нейтрализацию действия гистамина, чем на другие специфические функции данного катехоламина. Возможно, что и при ПБ, в патогенезе которой важную роль играют аллергизация и гипергистаминемия [6], значительная часть эндогенных катехоламинов расходуется на нейтрализацию накапливающегося в организме гистамина, а оставшаяся часть не проявляет своего действия в связи с отсутствием перmissive действия глюкокортикоидов или же в связи с дефектом адренальных рецепторов в организме больных.

Рассматривая механизм действия катехоламинов в свете современной концепции о функционировании клеточных рецепторов [2,10,24], можно связать неполноценность катехоламиновой реакции при ПБ с потерей чувствительности клеточных рецепторов к различным медиаторам в силу наследственно обусловленных и приобретенных причин. К числу последних можно отнести блокаду адренергических рецепторов клеток другими биологически активными веществами, а также истощение рецепторного аппарата и снижение количества рецепторов при длительном и интенсивном воздействии стрессовых факторов [2,10,23].

Таким образом, анализ собственных и литературных данных с позиций теории стресса и ОАС дает нам право считать, что в патогенезе ПБ и её осложнения амилоидозом ведущую роль играет нарушение адаптационных возможностей надпочечников, способствующее срыву гомеостаза в организме больных.

Исходя из вышеизложенного, считаем целесообразным включение в комплексную терапию ПБ, наряду с широко применяемым колхицином, средств, корригирующих дисфункцию САС, нормализующих обмен катехоламинов и их рецепторов, приостанавливающих истощение коры надпочечников (аскорбиновая кислота, глицерин) и обладающих стресс-лимитирующим действием (токоферола ацетат, метионин, оксипутират натрия и др.).

Поступила 15.04.99

**ՄԻՍՊԱԹԱԱԳՐԵՆԱԼ ՀԱՄԱԿԱՐԳԻ ՀԱՐՍԱՐՈՂԱԿԱՆ ԴԵՐԶ
ՊԱՐԲԵՐԱԿԱՆ ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅԱՆ ԱԽՏԱԾՆՈՒԹՅԱՆ ՄԵԶ**

L.Ա.Հովսեփյան

Պարբերական հիվանդության (ՊՀ) պրոգնոսիս, դիմիկ, նույնպես ընթացքը բարձր ջերմաստիճանային ռեակցիայով, ցավային համախտանիշով և տրանզիտոր սերոզիտների զարգացմամբ օրգանիզմում ստեղծում է յուրօրինակ

ստրեսածին վիճակ, որի իրականացման գործում կարևոր դերը պատկանում է ստրես-իրագործող սիմպաթաադրենալ համակարգին (ՄԱՀ):

Ուսումնասիրվել է ՄԱՀ-ի ֆունկցիոնալ վիճակը ՊՀ դինամիկայում՝ նոսպայի ժամանակ, միջնոսպայական շրջանում, ամիլոիդոզի զարգացման ընթացքում և կոլիսիցինով բուժումից հետո: Արդյունքները վկայում են մակերիկամի կեղևի գլյուկոկորտիկոիդային ֆունկցիայի, մակուղեղի ադրենոկորտիկոտրոպ ֆունկցիայի փուլային խանգարումների, ինչպես նաև ադրենալինի և նորադրենալինի քանակի բարձրացման մասին, հատկապես նոսպայի շրջանում:

Ամիլոիդոզի զարգացման ընթացքում նկատվում է նշված համակարգի խիստ ընկճում, որը աստիճանաբար մակաճեղով քերում է հյուծման, ինչը հաստատվում է մակերիկամի ձևաբանական հետազոտություններով և մակերիկամի կեղևի պոտենցիալ կարողությունները հայտնաբերող տեստերով: Լինֆոցիտների ցիտոտոքսիկ տեստի օգնությամբ էմբրիոնալ հյուսվածքների վրա պարզաբանվել է, որ մակերիկամը (82.35%) և երիկամը (76.98 %) թիրախ հյուսվածքներ են հանդիսանում ՊՀ ժամանակ: Այսպիսով, սեփական և գրականության տվյալների վերլուծությունը թույլ է տալիս եզրակացնել, որ ՊՀ ախտածնության մեջ գլխավոր դերը պատկանում է ՄԱՀ-ին և նրա հետ կապված օրգանիզմի հարմարողական-կարգավորիչ մեխանիզմների խաթարմանը:

ADAPTIVE ROLE OF SYMPATHETIC ADRENAL SYSTEM IN PATHOGENESIS OF FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER

L.A.Hovsepyan

The progressive paroxysmal course of Familial Mediterranean Fever (FMF) with severe pain syndrome and emaciating feverish reaction leads to development of acute and chronic "stressogenous situation" in the organism, the basic pathogenetic role in which belongs to SAS. The functional state of SAS has been investigated in dynamics of FMF (during the fits, the remission stage and after colchicinotherapy). Periodic changes of ACTH secretion by pituitary gland were revealed.

Increased level of ACTH was observed during the fits of FMF, whereas in remission the secretion of ACTH was significantly reduced. Similar periodicity was observed prior to development of amyloidosis, which in our opinion, for a while protects the adrenal system from exhaustion during the long-term stress influences, such as paroxysms of FMF. The ability of adrenal glands to respond adequately to elevated ACTH levels was disturbed due to amyloidosis development. It was confirmed by results of morphological investigations of adrenal glands of 8 dead patients with FMF. These results detected the exhaustion of adrenocortical hormon-producing cells and their amyloid degeneration.

We have established the role of SAS basic mediators (epinephrine and norepinephrine) in compound mechanisms of FMF paroxysms development. Our investigations have showed activation of SAS in patients with FMF (especially during the fits) and inhibition of this system in FMF complicated with amyloidosis. Analysis of the obtained and literature data allows us to state that SAS and disturbance of adaptive-protective activity of the organism take a special place in pathogenetic basis of FMF.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айвазян А.А. Периодическая болезнь. Ереван, 1982.
2. Голиков П.П. Рецепторные механизмы глюкокортикоидного эффекта. М., 1988.
3. Завгородняя А.М. Клинико-иммунологические аспекты периодической болезни. Автореф. дис. докт. М., 1990.
4. Мамиконян Р.С., Назаретян Э.Е., Овсепян Л.А. и др. Ж. эксперим. и клин. мед. АН Армении, 1990, 6, с. 524.
5. Меерсон Ф.З., Пиенникова М.Г. Адаптация к стрессорным и физическим нагрузкам. М., 1988.
6. Назаретян Э.Е., Овсепян Л.А., Абрамян М.К. Ж. эксперим. и клин. мед. АН АрмССР, 1983, 6, с. 590.
7. Назаретян Э. Е., Акопян Г. С. Периодическая болезнь. Ереван, 1993.
8. Овсепян Л. А. Глюкокортикоидная и андрогенная функции коры надпочечников в динамике развития периодической болезни. Автореф. дис. канд. Ереван, 1990.
9. Райк Э. Аллергия и аллергические заболевания, т. 1. Будапешт, 1966.
10. Сасу Б. И., Мухин Н. А. и др. Клин. мед., 1984, 4, с. 75.
11. Селье Г. В кн.: Новое о гормонах. Киев, 1977, с. 27.
12. Тавадян Д. С., Гончаров Н. П. и др. Проблемы эндокринологии, 1981, 2, с. 25.
13. Юлес М., Винклер Э. В кн.: Аллергия и аллергические заболевания, т. 1. Будапешт, 1966, с. 438.
14. Barakat M. et al. Lancet, 1984, 1, с. 656.
15. Barakat M. et al. Arch. Neurol., 1988, 45, 8, p. 926.
16. Barakat M. et al. Lancet, 1988, 2 (8623), p.1280.
17. Barakat M. et al. Biomed. Pharmacother., 1989, 43, 10, p. 763.
18. Ben-Chetrit E., Gutman A., Levy M. Lancet, 1990, 333 (8682), p.176.
19. Bock A., Simbruner G. Monatsschr-Kinderheilkd., 1993, 141, 10, p. 782.
20. Dhondt A., De-Potter et al. Acta Gastroenterol. Belg., 1991, 52, 2, p. 209.
21. Huppertz H., Michels H. Monatsschr-Kinderheilkd., 1988, 136, 5, S.243.
22. Inaba M., Kamota K. Spn. J. Pharmacol., 1979, 29, 4, p. 631.
23. Ischil S. Endocr. Jap., 1981, 8, 10, p. 293.
24. Izawa M. et al. In: Hormone receptors and receptors disease. Amsterdam, 1983, p. 112.
25. Karaguezryan K. G., Haroutjunyan V. M., Mamiconyan R. S. et al. J. Clin. Pathol., 1996, 49, p. 1.
26. Karaguezryan K.G., Hovakimyan S.S., Hoveyan G.A., Haroutjunyan V.M. et al. Endocr. Jap., 1996, 3, 1, p. 26.
27. Paykoe Z. et al. N. Engl. J. Med., 1979, 300, 20, p. 1160.
28. Takenaka K., Tanaka A. Nippon-Naibunpi-Gakkui-Zasshi., 1994, 70, 10, p. 1075.