

УДК 616.12-005.4:616.24-003.6-057-074-092:612.451

*В.А. Капустник, В.М. Братусь**Харківський національний медичний університет, м. Харків*

### **АКТИВНІСТЬ СИМПАТОАДРЕНАЛОВОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ В ДИНАМІЦІ ПРОГРЕСУВАННЯ СИЛІКОЗУ**

Вивчено стан симпатoadреналової системи у хворих на силікоз у сполученні з ішемічною хворобою серця шляхом визначення в сечі вмісту катехоламінів та їх попередника діоксифенілаланіну. У хворих незалежно від стадії клінічного перебігу та наявності патології серцево-судинної системи виявлено статистично значуще збільшення порівняно з контролем екскреції діоксифенілаланіну, дофаміну, норадреналіну, адреналіну. Встановлені зміни можна розглядати як компенсаторно-приспосувальну реакцію нейроендокринної системи організму обстежених хворих і враховувати при обґрунтуванні терапевтичних заходів.

**Ключові слова:** силікоз, ішемічна хвороба серця, діоксифенілаланін, дофамін, норадреналін, адреналін.

Силікоз займає одне з провідних місць серед професійних захворювань бронхолегеневої системи пилової етіології, маючи неухильну тенденцію до зростання [1, 2]. Незважаючи на певні успіхи у вивченні патогенезу силікозу, все ще залишається багато нез'ясованих питань, особливо тих, що стосуються поєднання даного захворювання з іншими. Одним з найменш вирішених питань є поєднання силікозу з ішемічною хворобою серця (ІХС). На сьогодні доведено роль екзогенних і ендогенних факторів ризику в розвитку силікозу та ІХС, у тому числі й техногенного характеру, встановлено загальну поширеність цих захворювань у різних регіонах України, особливо серед робітників машинобудівних підприємств [3, 4]. Зростання частоти хронічних хвороб та їх поєднання з іншими викликають певні труднощі у своєчасній діагностиці та підборі адекватного комплексного лікування цієї категорії хворих.

Відсутність полісистемного підходу в розкритті патогенезу силікозу з ІХС, а саме різних ланок забезпечення гомеостазу і внутрішньоклітинного метаболізму в кореляції з клінічними проявами свідчить про необхідність вивчення й уточнення багатьох аспектів даної проблеми з урахуванням цілісності організму, його багаторівневої системи регуляції та пріоритетності формування мета-

болічних порушень. Важлива роль у нейрогуморальному комплексі гомеостазу та формуванні адаптаційних процесів належить симпатoadреналовій системі (САС). На основі клініко-фізіологічних досліджень виявлено, що розвиток багатьох патологічних процесів організму пов'язаний з порушенням її тонусу [5]. Одним із адекватних методів оцінки активності САС є дослідження екскреції катехоламінів з сечею. Незважаючи на те, що вільні катехоламіни, що виявляються в сечі, складають 4–5 % від кількості, яка піддається метаболізму в організмі, зміна їх вмісту відображає загальні напрямки зсувів у гормональному і медіаторному ланцюгах САС. Відомо, що адреналін сечі має переважно надниркове походження, а норадреналін в основному виділяється закінченнями симпатичних нервів. Слід відзначити, що дофамін виявляється не тільки у місцях, де відбувається синтез адреналіну і норадреналіну, але й незалежно від них його знаходять в різних органах – печінці, легенях, кишечнику. Це вказує на те, що дофамін має самостійне значення як біологічно активна речовина, що регулює в організмі трофічні процеси на клітинному рівні. У наднирниках дофамін складає усього 2 % від усіх катехоламінів, у нервовій тканині – приблизно 50 %, а в легенях, тонкому кишечнику, печінці – понад 90 % [6].

© В.А. Капустник, В.М. Братусь, 2014

Метою дослідження було вивчення активності САС у хворих на силікоз, поєднаний з ІХС, шляхом визначення рівня екскреції з сечею катехоламінів та їх попередника діоксифенілаланіну.

**Матеріал і методи.** Обстежений 141 хворий з підтвердженим діагнозом силікоз, які знаходились на лікуванні в клініці НДІ гігієни праці та професійних захворювань ХНМУ. Основну групу склали 64 хворих на силікоз з ІХС, яку поділили на підгрупи в залежності від стадії клінічного перебігу силікозу: 42 пацієнти з силікозом І стадії, 22 – ІІ стадії. Групу порівняння склали 77 хворих на силікоз без ІХС, яку теж поділили на підгрупи: 56 пацієнтів з І стадією, 21 – з ІІ стадією. Групу контролю склали 30 практично здорових осіб, які не мали контакту з промисловими факторами виробництва, зокрема з вдиханням кварцвмісного пилу, достовірно не відрізнялися за статтю і віком від пацієнтів основної групи. Дослідження проводили відповідно до Гельсінської декларації з прав людини (1975) з доповненнями Конвенції Ради Європи «Про права людини у біомедицині» (1996), законів України (вимог і норм ІСН GCP (2008), положень GLP (2002).

Вміст діоксифенілаланіну (ДОФА), дофаміну, адреналіну, норадреналіну в сечі визначали методом хроматографічного аналізу

згідно [7]. Адсорбування проводили на колонці з  $Al_2O_3$  (рН 8,2-8,5), елюцію здійснювали 0,25 н  $CH_3COOH$  і 1 н  $HCl$ . Кількісний вміст оцінювали флуориметрично на спектрофлуориметрі MPF-4A фірми «Хітачі» (Японія) для адреналіну, норадреналіну та ДОФА при 365-535 нм, дофаміну – при 365–436 нм. Отримані дані статистично обробили з використанням критерію Манна–Уїтні. За критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез приймали  $p < 0,05$ .

**Результати та їх обговорення.** У хворих на силікоз з різною стадією клінічного перебігу при наявності та відсутності ІХС виявлено порушення екскреції з сечею катехоламінів (табл. 1). Так, вміст їх попередника ДОФА статистично значуще ( $p < 0,001$ ) підвищувався порівняно з контролем у всіх підгрупах пацієнтів, крім пацієнтів з силікозом І стадії в групі порівняння ( $p = 0,057$ ). Рівень ДОФА при силікозі І стадії в основній групі та групі порівняння практично знаходився в межах фізіологічної норми. Найбільш виразним (майже у 8 разів) підвищення ДОФА було характерним для хворих на силікоз ІІ стадії в поєднанні з ІХС, залишаючись при цьому збільшеним ( $p < 0,001$ ) й порівняно з хворими на силікоз ІІ стадії (у 2,6 раза) та хворими на силікоз І стадії в поєднанні з ІХС (майже в 4 рази). Достовірно значуща ( $p < 0,001$ ) різниця

Таблиця 1. Вміст катехоламінів і їх попередника діоксифенілаланіну в сечі хворих на силікоз у залежності від стадії клінічного перебігу та наявності ІХС, мкг/добу, Ме [25 %; 75 %]

Показник	Основна група (n=64)		Група порівняння (n=77)		Контрольна група (n=30)
	I стадія (n=42)	II стадія (n=22)	I стадія (n=56)	II стадія (n=21)	
Дофа	110,35 [79,6; 134,2] $p < 0,001^{**}$	435,50 [402,3; 466,9] $p < 0,001^{*}***$	81,35 [64,4; 91,9] $p = 0,057^{*}$	165,0 [139,7; 180,8] $p < 0,001^{*}^{**}$	54,60 [38,3; 65,6]
Дофамін	177,4 [156,5; 241,3] $p < 0,001^{**}$	669,4 [610,3; 714,2] $p < 0,001^{*}^{**}$ $p = 0,072^{**}$	352,3 [273,8; 394,4] $p < 0,001^{*}$	571,0 [505,4; 703,0] $*p < 0,001^{*}^{**}$	280,1 [189,8; 342,9]
Норадреналін	113,3 [86,3; 156,4] $p < 0,001^{*}$ $p = 0,021^{#}$	224,5 [200,8; 280,3] $*p < 0,001^{*}***$	94,4 [71,6; 121,8] $p < 0,001^{*}$	118,3 [102,8; 152,1] $p < 0,001$ $p = 0,0018^{*}^{**}$	50,4 [20,8; 60,8]
Адреналін	31,8 [22,8; 45,2] $p < 0,001^{**}$	29,4 [18,4; 42,2] $p < 0,001^{***}$ $p = 0,184^{**}$	19,2 [12,4; 22,7] $p < 0,001^{*}$	16,0 [12,1; 21,8] $p < 0,001$ $p = 0,277^{**}$	4,4 [2,9; 5,3]

Примітка. \* порівняно з контролем; \*\* порівняно з І стадією силікозу в межах основної групи або групи порівняння; # порівняно з І стадією силікозу в групі порівняння; \*\*\* порівняно з ІІ стадією силікозу в групі порівняння.

Тут і в табл. 2.

виявлена також при порівнянні вмісту ДОФА у хворих на силікоз I стадії та хворих на силікоз II стадії як в основній групі, так і в групі порівняння.

В основній групі пацієнтів визначалася різноспрямована динаміка змін вмісту дофаміну в сечі. Так, у випадку силікозу I стадії з ІХС рівень дофаміну в загальній статистичній картині достовірно значуще знижувався ( $p < 0,001$ ) порівняно з контролем, але знаходився в межах фізіологічної норми (112–450 мкг/добу). При силікозі II стадії з ІХС відмічалася суттєве збільшення екскреції дофаміну порівняно з контролем (у 2,4 рази) та силікозом I стадії з ІХС (у 3,8 раза). Порівняння вмісту дофаміну в підгрупах пацієнтів з силікозом II стадії при наявності та відсутності ІХС статистично значущих відмінностей не виявило ( $p = 0,072$ ). У пацієнтів з силікозом I стадії в групі порівняння в загальному випадку визначалася порівняно з контролем тенденція до його підвищеної екскреції з сечею ( $p < 0,001$ ), але вміст знаходився в межах фізіологічної норми. При цьому у хворих на силікоз II стадії спостерігалася збільшення ( $p < 0,001$ ) рівня дофаміну майже в 2 рази порівняно з контролем, залишаючись статистично значуще ( $p < 0,001$ ) підвищеним на 62 %, та порівняно з силікозом I стадії. Оскільки рівень дофаміну є показником резервних можливостей САС, можна передбачати, що збільшення його синтезу є вагомим фактором активізації синтезу катехоламінів.

В основній групі пацієнтів визначалася виразна тенденція до зростання рівня норадреналіну в сечі. Так, у підгрупі хворих з силікозом I стадії, сполученим з ІХС, спостерігалася збільшення на 125 % рівня норадреналіну порівняно з контролем ( $p < 0,001$ ) та лише на 20 % порівняно з силікозом цієї ж стадії, але у відсутності ІХС ( $p = 0,021$ ). У випадку силікозу II стадії з ІХС екскреція норадреналіну зазнавала суттєвого збільшення ( $p < 0,001$ ): порівняно з контролем майже в 4,5 рази, з силікозом II стадії у відсутності ІХС та I стадії при наявності ІХС – майже в 2 рази. У групі порівняння при силікозі I стадії вміст норадреналіну знаходився в межах фізіологічної норми, але в загальній статистичній картині він незначно, але достовірно значуще ( $p < 0,001$ ) збільшувався порівняно з контролем. При силікозі II стадії у відсутності ІХС екскреція норадреналіну дещо збільшувалася порівняно з контролем ( $p < 0,001$ ) і силікозом I стадії ( $p = 0,002$ ).

Рівень адреналіну в сечі хворих усіх підгруп підвищувався ( $p < 0,001$ ) порівняно з контролем: при силікозі I і II стадії та при наявності ІХС у середньому в 7 разів, у відсутності ІХС в 4 рази. Порівняння рівня цього показника при силікозі I і II стадії та наявності і відсутності ІХС між собою статистично значущих відмінностей не виявило ( $p = 0,184$  і  $p = 0,277$  відповідно). Але слід відзначити, що у пацієнтів з силікозом I стадії в сполученні з ІХС вміст адреналіну був збільшеним ( $p < 0,001$ ) у середньому на 66 % порівняно з силікозом цієї стадії клінічного перебігу, але у відсутності сполученої патології. Аналогічно визначено статистично достовірну різницю показників вмісту адреналіну у хворих на силікоз II стадії у відсутності та наявності ІХС ( $p < 0,001$ ). Рівень адреналіну в сечі значною мірою характеризує стан мозкової речовини наднирників. З суттєвим підвищенням секреції адреналіну у хворих на силікоз I стадії з ІХС, порівняно з іншими підгрупами, можливо, пов'язане зменшення виведення з сечею його попередника дофаміну.

У цілому аналіз результатів свідчить про хвилюподібні зміни вмісту катехоламінів та їх попередника ДОФА в сечі, але в усіх досліджуваних підгрупах вони відображують стан активації САС. Щоб детальніше охарактеризувати напрямок змін її активності, доцільним вважали розрахувати для кожної з підгруп хворих співвідношення: норадреналін/дофамін, адреналін/дофамін, дофамін/ДОФА (табл. 2).

При силікозі I стадії у відсутності ІХС спостерігалася статистично значуще збільшення співвідношень норадреналін/дофамін ( $p < 0,001$ ) і адреналін/норадреналін ( $p = 0,0124$ ) в середньому на 86 % порівняно з контролем, що свідчить про зростання функціональної активності САС. При цьому співвідношення дофамін/ДОФА характеризувалося деяким падінням на 21 %, але воно було статистично недостовірним ( $p = 0,127$ ). У разі наявності при цій стадії силікозу ІХС динаміка змін була аналогічною, але більш суттєво виразною: зростання співвідношення норадреналін/дофамін складало 330 % порівняно з контролем і 130 % порівняно з силікозом I стадії; зростання адреналін/норадреналін – відповідно 198 і 61 %; падіння дофамін/ДОФА – відповідно 65 і 56 %. Останнє свідчить про підвищення обміну ДОФА для стимуляції біосинтезу катехоламінів.

Таблиця 2. Співвідношення між вмістом катехоламінів і їх попередника діоксифенілаланіну в сечі хворих на силікоз у залежності від стадії клінічного перебігу та наявності ІХС, ум. од., Ме [25 %; 75 %]

Показник	Основна група (n=64)		Група порівняння (n=77)		Контрольна група (n=30)
	I стадія (n=42)	II стадія (n=22)	I стадія (n=56)	II стадія (n=21)	
НА/ДА	0,662 [0,409; 0,851] p<0,001*#	0,334 [0,280; 0,424] p<0,001* ***#	0,288 [0,210; 0,373] *p<0,001	0,220 [0,175; 0,275] p=0,048* p=0,018**	0,154 [0,080; 0,241]
А/НА	0,304 [0,207; 0,397] p<0,001*# p<0,001	0,139 [0,067; 0,180] p=0,824* p<0,001** p=0,789##	0,189 [0,117; 0,245] p=0,0124*	0,120 [0,093; 0,195] p=0,804* p=0,008**	0,102 [0,054; 0,224]
ДА/ДОФА	1,859 [1,383; 2,266] p<0,001*#	1,478 [1,304; 1,698] p<0,001*## p=0,043**	4,260 [3,564; 5,038] p=0,127*	3,807 [3,158; 4,449] p=0,038* p=0,073**	5,368 [3,100; 7,982]

При силікозі II стадії у відсутності ІХС теж відзначалося підвищення активності САС порівняно з контролем, але порівняно з силікозом I стадії воно було менш виразним. Так, зростання співвідношення норадреналін/дофамін складало 43 % порівняно з контролем (p=0,048), зменшення порівняно з силікозом I стадії – 24 % (p=0,018); для співвідношення адреналін/норадреналін спостерігалася така ж динаміка змін, що складало відповідно 18 % (p=0,804) і 36,5 % (p=0,008). На цьому фоні співвідношення дофамін/ДОФА знижувалося на 29 % порівняно з контролем (p=0,038) та лише на 11 % порівняно з силікозом I стадії (p=0,073). Такі результати свідчать про деяке падіння функціональної активності САС по мірі прогресування силікозу. Але при сполученні силікозу II стадії з ІХС відбувалося збільшення (p<0,001) співвідношення норадреналін/дофамін на 117 % порівняно з контролем та на 52 % порівняно з силікозом II стадії у відсутності ІХС. Що стосується співвідношення адреналін/норадреналін, то його зміни були статистично незначущими: збільшення порівняно з контролем на 36 % (p=0,824) та порівняно з силікозом II стадії без ІХС на 16 % (p=0,789). На цьому фоні співвідношення дофамін/ДОФА зазнавало суттєвого зниження (p<0,001): на 72 % порівняно з контролем та на 61 % порівняно з силікозом II стадії у відсутності ІХС. Поступове знижен-

ня співвідношення дофамін/ДОФА при переході від I стадії силікозу до II стадії як у відсутності, так і при наявності ІХС може бути інформативним показником його прогресування.

#### Висновки

1. При силікозі, незалежно від стадії клінічного перебігу та наявності патології серцево-судинної системи, реактивність і можливості синтезу симпатoadреналової системи знаходяться в активованому стані, що можна розглядати як компенсаторно-приспосувальну реакцію нейроендокринної системи організму хворих.

2. Враховуючи, що норадреналін і дофамін у сечі в основному нервового походження, тоді як адреналін з мозкової речовини наднирників, можна говорити про участь як гормонального, так і медіаторного ланцюгів симпатoadреналової системи в патогенезі силікозу при наявності та відсутності ІХС.

3. Корекція рівнів катехоламінів і їхнього попередника ДОФА є патогенетично обґрунтованою та необхідною складовою терапії силікозу при наявності і відсутності ІХС.

#### Перспективи подальших досліджень.

Планується провести комплекс досліджень, спрямованих на розкриття патохімічних механізмів порушень нейрогуморальної регуляції у хворих на силікоз в поєднанні з ІХС з метою оптимізації терапевтичних заходів.

#### Список літератури

1. Бабанов С. Пылевые заболевания легких: диагностика, лечение / С. Бабанов, О. Аверина // Врач. – 2013. – № 2. – С. 25–28.

2. Sherson D. Silicosis in the twenty first century / D. Sherson // Occup. Environ. Med. – 2012. – № 11. – P. 721–722.
3. Кундієв Ю.І. Пневмокониоз: епідеміологія, рання діагностика, профілактика / Ю.І. Кундієв, А.В. Басанець. – К. : Авіценна, 2012. – 192 с.
4. Ишемическая болезнь сердца и хроническая обструктивная болезнь легких: патофизиологические особенности сочетаний и лечения / А.М. Шилов, М.В. Мельник, О.Ф. Тарасенко [и др.] // Фармакотерапия. – 2008. – № 2. – С. 28–34.
5. Meerson F.Z. Adaptation defense of the organism / F.Z. Meerson, M.G. Pshennicova, T.Y. Malyshchev // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 1996. – № 793. – P. 371–385.
6. Булыгин И.А. Катехоламины в симпатических ганглиях / И.А. Булыгин, В. М. Репринцева. – Минск : Наука и техника, 1983. – 158 с.
7. Камышников В.С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика / В.С. Камышников / Справочник: В 2-х т. – 2-е изд. – Минск: Интерпрессервис, 2003. – Т. 2. – С. 409–420.

**В.А. Капустник, В.Н. Братусь**

**АКТИВНОСТЬ СИМПАТОАДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В ДИНАМИКЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ СИЛИКОЗА**

Изучено состояние симпатoadреналовой системы у больных силикозом в сочетании с ишемической болезнью сердца путём определения в моче содержания катехоламинов и их предшественника диоксифенилаланина. У больных независимо от стадии клинического течения и наличия патологии сердечно-сосудистой системы выявлено статистически значимое повышение по сравнению с контролем экскреции диоксифенилаланина, дофамина, норадреналина, адреналина. Данные изменения можно рассматривать как компенсаторно-приспособительную реакцию нейроэндокринной системы организма обследуемых больных и учитывать при обосновании терапевтических мероприятий.

**Ключевые слова:** силикоз, ишемическая болезнь сердца, диоксифенилаланин, дофамин, норадреналин, адреналин.

**В.А. Kapustnik, V.N. Bratus**

**ACTIVITY OF SYMPATHETIC-ADRENAL SYSTEM IN DYNAMICS OF SILICOSIS AND ISCHEMIC HEART DISEASE PROGRESSION**

The state of sympathetic-adrenal system in patients with silicosis in combination with ischemic heart disease was studied by evaluation of catecholamines and their precursor dioxypheylalanine contents in urine. A statistically significant increase of dioxypheylalanine, dophamine, noradrenaline, adrenaline secretion was revealed regardless of the stage of clinical course and presence of cardiovascular pathology. These changes may be a compensatory-adaptive reaction of patients neuroendocrine system and this should be considered in proving of therapeutic measures.

**Key words:** silicosis, ischemic heart disease, dioxypheylalanine, dophamine, noradrenaline, adrenaline.

*Поступила 28.11.13*