

УДК 616.831-005.4-002.2-08

РОЛЬ СТРЕСС-РЕГУЛИРУЮЩЕЙ СИСТЕМЫ В ПОДДЕРЖАНИИ КОМПЕНСАТОРНЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Е.А. Антипенко, А.В. Густов,

ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»

Антипенко Елена Альбертовна – e-mail: antipenkoea@mts-nn.ru

На основании литературных данных о тесной взаимосвязи стресса и ишемии мозга выдвинута гипотеза о роли многоуровневой стресс-регулирующей системы в поддержании компенсаторных возможностей при хронической ишемии головного мозга. Проведена интегративная оценка центральных и периферических механизмов регуляции стресс-реакции у 419 пациентов с первой, второй и третьей стадиями дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) в возрасте от 35 до 55 лет. Исследование показателей различных уровней стресс-реализующей метасистемы выявило наличие дисрегуляции многоуровневой стресс-регулирующей системы с нарастанием вклада центральных и истощением периферических механизмов регуляции при хронической ишемии головного мозга. Выявленные взаимосвязи между клинико-нейровизуализационными показателями и маркерами стресс-системы подтверждают значимость состояния различных уровней стресс-регулирующей системы для реализации компенсаторно-приспособительных реакций при хронической ишемии головного мозга.

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, стресс, стресс-регулирующая система, компенсаторные возможности, дисциркуляторная энцефалопатия.

On the basis of published data on the relationship of stress and ischemia of the brain hypothesized role of stress-regulated system in maintaining compensatory abilities in chronic cerebral ischemia. Conducted an integrative assessment of central and peripheral mechanisms of regulation of the stress response in 419 patients with a first, second and third stages of DE in age from 35 to 55 years. Study of the different levels of metasytem of the stress regulation confirmed the assumption dysregulated stress-tiered regulatory system in chronic cerebral ischemia with an increase in the contribution of the central and peripheral depletion of regulatory mechanisms. Establish a relationship between the clinical and neuroimaging markers and indicators of stress – confirm the importance of the status of various levels stress-regulation system to implement the compensatory-adaptive reactions in chronic cerebral ischemia.

Key words: chronic ischemia, stress, regulatory system of stress, compensatory capabilities, encephalopathy.

Хроническая прогрессирующая форма цереброваскулярной патологии в русскоязычной литературе обозначается термином «дисциркуляторная энцефалопатия» (ДЭ). ДЭ характеризуется развитием многоочагового и/или диффузного ишемического поражения головного мозга и проявляется комплексом неврологических и нейропсихологических нарушений [1, 2]. Основными этиологическими факторами развития хронической ишемии головного мозга (ХИМ) являются атеросклероз, артериальная гипертензия и их сочетание [3, 4]. В последние годы в числе дополнительных причин развития как острой, так и хронической недостаточности мозгового кровообращения называются хронические стрессовые ситуации [5, 6, 7, 8, 9, 10].

Согласно современным представлениям, стрессрегулирующая система состоит из центрального и периферического звена. Структурные элементы центрального звена расположены в гипоталамусе и других отделах ствола мозга. Периферические ветви системы представлены гипоталамо-гипофизарно-адреналовой осью и симпато-адреналовой системой. В работах К.В. Судакова с соавторами показано, что стресс проявляется разветвленной системной реакцией организма, охватывающей психоэмоциональные, психофизиологические, нейроэндокринные и биохимические процессы [11]. Одновременно с активацией стресс-реализующих систем происходит активация сопряженных с ними модуляторных, или

стресс-лимитирующих, систем, эффекты которых тоже реализуются на различных иерархических уровнях. К центральным структурам стресс-лимитирующих систем относятся ГАМК-ергическая и опиоидергическая системы, объединяющие нейроны в гипоталамусе и секреторные клетки в гипофизе. Эти структуры оказывают тормозной эффект на катехоламиновое звено стресс-системы не только в центральной нервной системе, но и на периферии. Простагландины, антиоксиданты, аденозин, ряд нейропептидов реализуют стресс-лимитирующие эффекты на периферическом уровне. Совместная деятельность стресс-реализующих и стресслимитирующих механизмов определяет значимость стрессовой реакции не только в патогенезе, но и в саногенезе любой патологии. При оптимальном балансе стресс-реализующих и стресслимитирующих механизмов повышается неспецифическая стрессоустойчивость организма, возрастают его компенсаторные возможности [12]. Напротив, подавление стресслимитирующих систем различных уровней представляет собой одну из закономерностей развития болезней и патологических состояний [13]. Таким образом, особенности деятельности стрессрегулирующих систем могут влиять на компенсаторные возможности организма в условиях хронической патологии.

Ведущую роль в регуляции стрессовых реакций играет нервная система, инициирующая формирование целого ряда исполнительных функциональных систем [14].

Цель исследования – проанализировать состояние центральных и периферических механизмов стресс-регулирующей системы при хронической ишемии мозга и их связи с уровнем компенсаторных возможностей.

Материал и методы

Работа выполнена на базе Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко в период с 2005 по 2012 год. Под наблюдением находилось 419 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией первой (135 человек), второй (143 человека) и третьей (141 человек) стадии; 148 мужчин и 271 женщина в возрасте от 35 до 55 лет, средний возраст составил $47,7 \pm 5,6$ года. Группу контроля составили 50 добровольцев в возрасте от 35 до 55 лет, средний возраст $46,7 \pm 7,5$ года, не предъявлявших жалоб на здоровье и не обращавшихся к врачу, 37 женщин и 13 мужчин. Этиологическим фактором развития хронической недостаточности кровоснабжения мозга в большинстве случаев выступали атеросклеротический процесс с поражением церебральных сосудов (199 пациента), гипертоническая болезнь (190 пациентов); сочетание гипертонической болезни и атеросклероза (70 пациентов). У части пациентов выявлялись дополнительные этиологические факторы развития ХНМК. Так, ишемическая болезнь сердца была диагностирована у 61 пациента: стабильная стенокардия 1 функционального класса отмечалась у 52 пациентов, второго функционального класса – у 7 пациентов, постинфарктный кардиосклероз без признаков хронической сердечной недостаточности имелся у 9 пациентов, с признаками хронической сердечной недостаточности 1 степени – у 5. Идиопатическая артериальная гипотензия имелась у 16 пациентов. Критерии диагноза дисциркуляторной энцефалопатии включали в себя: наличие признаков (клинических, анамнестических, инструментальных) поражения головного мозга; наличие признаков острой или хронической дисциркуляции (клинических, анамнестических, инструментальных); наличие причинно-следственной связи между 1 и 2 пунктом – связь нарушений гемодинамики с развитием клинической, нейропсихологической, психиатрической симптоматики; клинические и параклинические признаки прогрессирования сосудистой мозговой недостаточности. Диагноз дисциркуляторной энцефалопатии выставлялся на основе результатов неврологического и нейропсихологического исследования, УЗДГ, ЭЭГ, КТ/МРТ головного мозга и соответствовал критериям диагностического алгоритма МКБ.-10. Нейровизуализация проведена у 88 пациентов с первой стадией ДЭ: у 61 сделана МРТ, у 27 – КТ. У 12 человек (15% обследованных) не выявлено отклонений от нормы при проведении нейровизуализации. У 43 пациентов обнаруживалось расширение субарахноидальных пространств. У 16 больных расширение субарахноидальных пространств сочеталось с наличием мелких очагов пониженной плотности в веществе головного мозга. У 17 пациентов имели место признаки наружной заместительной гидроцефалии вследствие локальных атрофических изменений коры. Лейкоареоз выявлен у 3 пациентов. При второй стадии ДЭ нейровизуализация проведена у 92 пациентов: 30 пациентам сделана КТ, 62 – МРТ. При этом у 72 пациентов выявлялось расширение субарахноидальных пространств; у 10 – признаки внутренней гидроцефалии, смешанная заместительная гидроцефалия на фоне атрофических изменений мозга описана у 26 больных. Единичные очаги пониженной плотности в веществе головного мозга и

мозжечке обнаружены у 29 пациентов; множественные очаги – у 19 пациентов; лейкоареоз обнаруживался у 23 больных; у части пациентов имелись различные сочетания вышеперечисленных признаков. При третьей стадии ДЭ нейровизуализация проведена у 105 пациентов: 29 пациентам сделана КТ, 76 пациентам – МРТ. При нейровизуализации не выявлено отклонений от нормы у 2 пациентов. Множественные очаги постишемического характера обнаруживались у 52 больных; единичные очаги – у 33 больных, смешанная гидроцефалия – у 38 пациентов, наружная гидроцефалия – у 41 пациента, внутренняя гидроцефалия – у 5 пациентов, лейкоареоз имелся у 97 пациентов. У значительной части пациентов имелись различные сочетания перечисленных выше нейровизуализационных феноменов.

В исследование включались пациенты обоего пола в возрасте от 35 до 55 лет, при наличии подтвержденной клинически и инструментально дисциркуляторной энцефалопатии первой, второй или третьей стадии, после подписания информированного согласия. Критериями исключения служили: 1) декомпенсированная соматическая патология, определяющая тяжесть состояния пациента, 2) инсульт, перенесенный в течение 6 месяцев перед включением в исследование, 3) наличие гемодинамически значимого стеноза церебральных сосудов, являющегося показанием к ангиохирургическому вмешательству, 4) острая психотическая продуктивная симптоматика, 5) наличие тяжелой степени деменции (менее 11 баллов по шкале MMSE), а также выраженные проявления афазии, агнозии и апраксии, не позволяющие провести необходимые тесты, 6) сахарный диабет, 7) одновременный (или менее чем за 2 месяца до включения в исследование), прием препаратов антистрессорного и адаптогенного действия.

Исследовали показатели стресс-регулирующей метасистемы на разных её уровнях: оценивали психоэмоциональное состояние пациентов, функциональное состояние головного мозга, вегетативный статус, устойчивость к гипоксии, адаптивные реакции крови, состояние эндогенной антиоксидантной защиты. Для оценки психоэмоционального состояния применялась Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital anxiety and depression scale – HADS) [15]. Функциональное состояние головного мозга оценивалось при исследовании простой зрительно-моторной реакции и пространственного слуха методом дихотической стимуляции. Для оценки вегетативного тонуса вычисляли вегетативный индекс Кердо (ВИК). Для более углубленного изучения вегетативного статуса применяли методику исследования вариабельности сердечного ритма (ВСР). Запись электрокардиограммы осуществляли с помощью прибора «ВНС-Микро-Ритм», программы «Поли-Спектр-8» («Нейрософт», г. Иваново). Для изучения устойчивости к гипоксии использовались проба Штанге и проба Генчи. Для исследования адаптивных реакций крови подсчитывали лейкоцитарный коэффициент и измеряли электрофоретическую подвижность эритроцитов (ЭФПЭ). Активность эндогенной антиоксидантной защиты оценивалась по состоянию системы глутатиона эритроцитов.

Результаты исследования

Проведена сравнительная интегративная оценка показателей состояния многоуровневой стрессреализующей системы на разных стадиях ДЭ. Для наглядности оценивались не

абсолютные значения показателей, а степень отклонения от показателей группы контроля, выраженная в процентах (таблица 1). Полученные результаты свидетельствуют о нарастании степени дисрегуляции стресс-реализующих и стресс-лимитирующих механизмов по мере нарастания тяжести ДЭ. Изменения показателей стрессовой реакции указывают на неравнозначный вклад центральных и периферических звеньев стресс-регулирующей системы при разной степени декомпенсации при хронической ишемии головного мозга.

При первой стадии ДЭ отмечено повышение уровня тревоги, снижение уровня функциональных возможностей сформированной системы при исследовании простой сенсомоторной реакции, повышение относительного содержания лимфоцитов крови, снижение содержания восстановленного глутатиона эритроцитов. Нарастание тревоги свидетельствовало о повышении активности центральных механизмов реализации стрессовой реакции. Повышение относительного содержания лимфоцитов отражало реакцию срочной адаптации периферического звена с активацией функции коры надпочечников [16]. Включение механизмов антиоксидантной защиты системы глутатиона эритроцитов при сохранении уровня общего глутатиона указывало на активизацию одного из периферических стрессрегулирующих механизмов – эндогенной антиоксидантной защиты. Механизмы вегетативной регуляции при первой стадии не были нарушены, абсолютные значения общей мощности волнового спектра (TP) и стандартного отклонения (SDNN) соответствовали стадии активации по В.М. Михайлову [17]. Указанные изменения свидетельствовали об активации как центральных, так и периферических звеньев стрессрегулирующей системы.

При второй стадии ДЭ выявлено достоверное повышение уровней тревоги и депрессии, снижение показателей простой сенсомоторной реакции, нарушение пространственного слуха по данным латерометрии. В отличие от первой стадии ДЭ, имелось достоверное снижение устойчивости к гипоксии и выраженный вегетативный дисбаланс с преобладанием центральных механизмов регуляции. Изменения лейкоцитарной формулы выражались в снижении относительного количества лимфоцитов и увеличении лейкоцитарного коэффициента и соответствовали стадии хронического стресса по Л.Х. Гаркави. Однако электрофоретическая подвижность эритроцитов не имела достоверных отличий от группы контроля, что позволяло считать функциональную состоятельность симпат-адреналовой и гипоталамо-надпочечниковой системы достаточной. Активация антиоксидантной системы глутатиона эритроцитов была выражена в меньшей степени, чем при первой стадии заболевания, но уровень общего глутатиона оставался на достаточном уровне. Таким образом, при клинических проявлениях хронической ишемии мозга, соответствующих второй стадии ДЭ, отмечалось нарастание роли центральных механизмов регуляции стрессовой реакции со снижением возможностей компенсации за счет отдельных периферических стресс-лимитирующих систем.

У пациентов с третьей стадией ДЭ отмечено выраженное повышение уровней тревоги и депрессии, снижение функциональных возможностей головного мозга при исследовании простой сенсомоторной реакции и пространственного слуха, снижение устойчивости к гипоксии, выраженный вегетатив-

ТАБЛИЦА 1.

Сравнительная оценка показателей стресс-регулирующих механизмов при первой, второй и третьей стадиях ДЭ

Показатели стресс-регулирующей системы	Степень отклонения показателей от группы контроля в %		
	ДЭ I стадии	ДЭ II стадии	ДЭ III стадии
Уровень тревоги	219↑*	250↑*	181↑*
Уровень депрессии	458↑	650↑*	670↑*
Простая зрительно-моторная реакция			
-ФУС	20↓	26↓	26↓
УР	34↓	119↓*	125↓*
УФВ	7↓*	62↓*	69↓*
Показатели латерометрии			
способность к правильному формированию С30	13↓*	13↓*	17↓*
КА	440↑*	1000↑*	3900↓*
Устойчивость к гипоксии			
проба Штанге	25↓	46↓*	42↓*
проба Генчи	19↓	41↓*	38↓*
Вегетативная регуляция			
ВИК	16↑	25↑*	80↑*
SDNN	12↓	35↓*	69↓*
TP	60↑	47↓*	74↓*
LF/HF	30↑	80↑*	90↑*
VLF	42↓	146↑*	185↑*
Лейкоцитарная формула			
лейкоцитарный коэффициент	56↑*	94↑*	135↑*
лимфоциты	39↑*	13↓*	23↓*
ЭФПЭ	3↑	2↑	13↓*
общий глутатион	31↓	37↓	49↓*
соотношение восстановленного и окисленного глутатиона	94↓*	80↓*	96↓*

Примечания: ↑ - увеличение показателя, ↓ - уменьшение показателя, * - достоверное отличие от группы контроля ($p < 0,05$), ФУС - функциональная устойчивость системы, УР - уровень работоспособности, УФВ - уровень функциональных возможностей сформированной системы, С30 - субъективный звуковой образ, КА - коэффициент асимметрии, ВИК - вегетативный индекс Кердо, SDNN - среднеквадратичное отклонение, TP - общая мощность, LF/HF - вагосимпатический баланс, VLF - волны очень низкой частоты, ЭФПЭ - электрофоретическая подвижность эритроцитов.

ТАБЛИЦА 2.

Корреляционные связи между стадией ДЭ и показателями состояния стрессрегулирующих систем организма

Показатели	Величина статистики Спирмена, r	Уровень достоверности, p
ЭФПЭ	-0,35	0,02
Лейкоцитарный коэффициент	+0,76	0,03
Общая мощность волнового спектра (TP)	-0,85	0,02
SDNN	-0,86	0,02
LF/ HF	+0,77	0,03
VLF	+0,82	0,03
ВИК	+0,74	0,03
Содержание общего глутатиона в эритроцитах	-0,6	0,03
Соотношение восстановленного и окисленного глутатиона	0	1
Устойчивость к гипоксии	0	1
Уровень тревоги	0	1
Уровень депрессии	+0,52	0,03

ный дисбаланс, указывающий на резкое уменьшение периферических и нарастание центральных механизмов регуляции сердечного ритма. Снижение относительного количества лимфоцитов при нарастании лейкоцитарного коэффициента указывало на истощение регуляторных возможностей механизмов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси в условиях хронического стресса [18]. Снижение уровня ЭФПЭ также свидетельствовало о снижении активности коры надпочечников. Активность антиоксидантной системы глутатиона эритроцитов была высокой, однако при этом достоверно снизился уровень общего глутатиона, что указывало на истощение компенсаторных возможностей этой системы.

Для подтверждения гипотезы о роли состояния стресс-регулирующей системы организма в поддержании компенсаторных возможностей головного мозга при прогрессировании хронической ишемии головного мозга нами проведен анализ взаимосвязей выраженности клинических проявлений хронической ишемии мозга, нейровизуализационных показателей и показателей неспецифических механизмов регуляции стрессовой реакции.

Для анализа взаимосвязей степени тяжести хронической ишемии мозга, данных нейровизуализации и показателей состояния стресс-реализующих систем применялся метод корреляционного анализа по Спирмену. В таблице 2 представлены данные о взаимосвязях стадии ДЭ с показателями состояния стресс-регулирующих систем организма. Выявлена сильная положительная корреляция клинической стадии ДЭ с лейкоцитарным коэффициентом, показателем вегетативного индекса Кердо (ВИК) и вагосимпатического баланса (LF/HF). Сильная отрицательная корреляция имела между стадией ДЭ и показателями общей волновой мощности и показателем среднеквадратичного отклонения (SDNN) вариабельности ритма сердца. Умеренная отрицательная связь выявлена между клинической стадией ДЭ и электрофоретической подвижностью эритроцитов.

Выявлены сильные положительные корреляции между частотой встречаемости: лейкоареоза и изменений лейкоцитарной формулы ($r=+0,78$, $p=0,02$), лейкоареоза и вагосимпатическим дисбалансом ($r=+0,75$, $p=0,02$). Слабая положительная корреляция имела с уровнем депрессии ($r=+0,12$, $p=0,04$). Сильные отрицательные корреляции обнаружены с показателями TP ($r=-0,83$, $p=0,01$) и SDNN ($r=-0,88$, $p=0,01$) вариабельности ритма сердца, умеренная отрицательная связь – с показателем общего глутатиона эритроцитов ($r=-0,5$, $p=0,03$). Имелись положительные корреляционные связи частоты встречаемости множественных очагов с частотой встречаемости депрессии ($r=+0,33$, $p=0,02$), вагосимпатического дисбаланса ($r=+0,45$, $p=0,03$) и изменений лейкоцитарной формулы ($r=+0,56$, $p=0,03$). Отрицательные связи выявлены с ЭФПЭ ($r=-0,22$, $p=0,04$), TP ($r=-0,67$, $p=0,03$) и SDNN ($r=-0,54$, $p=0,03$). Следует уточнить, что корреляционный анализ не позволяет говорить о причинно-следственных отношениях между признаками, а лишь указывает на их сходные изменения.

Таким образом, выявлены взаимосвязи между тяжестью клинических проявлений ДЭ, выраженностью структурных изменений вещества мозга по данным нейровизуализации и состоянием центральных и периферических стресс-регулирующих механизмов.

Выводы

Исследование показателей различных уровней стресс-реализующей метасистемы подтвердило предположение о дизрегуляции многоуровневой стресс-регулирующей системы при хронической ишемии головного мозга с нарастанием вклада центральных и истощением периферических механизмов регуляции. Выявленные взаимосвязи между клинико-нейровизуализационными показателями и маркерами стресс-системы подтверждают роль стресс-регулирующей системы в поддержании компенсаторных возможностей при хронической ишемии головного мозга.

МА

ЛИТЕРАТУРА

1. Дамулин И.В. Дисциркуляторная энцефалопатия: патогенез, клиника, лечение: методические рекомендации. Москва. 2005. 48 с.
2. Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные представления о механизмах развития и лечении. Consilium medicum. 2006. Т. 8. № 8. С. 72-79.
3. Неврология: национальное руководство /под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой, А.Б. Гехт. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 1040 с.
4. Верещагин Н.В. Системный подход в изучении нарушений мозгового кровообращения при атеросклерозе и артериальной гипертензии: результаты и перспективы. Мозг. Теоретические и клинические аспекты. М.: Медицина, 2003. С. 521-533.
5. Григорьева В.Н., Тхостов А.Ш. Оценка стрессоустойчивости у больных с патологией нервной системы. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005. С. 33-41.
6. Трошин В.Д. Стресс и стрессогенные расстройства: диагностика, лечение, профилактика. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. 784 с.
7. Carson A.J., Ringbauer B., MacKenzie L. Neurological disease, emotional disorder, and disability: they are related: a study of 300 consecutive new referrals to a neurology outpatient department. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2000. V. 68. P. 202-206.
8. Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В. Дисциркуляторная энцефалопатия: алгоритм диагностики и лечения у больных с артериальной гипертензией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010. № 3. С. 12-17.
9. Симоненко В.Б., Широков Е.А. Превентивная кардионеврология. СПб.: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2008. 224 с.
10. Очерки ангионеврологии /под ред. чл.-кор. РАМН Суслиной З.А. М.: Атмосфера, 2005. 368 с.
11. Судаков К.В. Индивидуальность эмоционального стресса. Журнал неврол и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2005. № 2. С. 4-12.
12. Arkhipenko Yu.V. et al. Adaptation to changing level of O2 increase myocardial membrane resistance to reactive oxygen species. International society for adaptive medicine (ISAM). VIII World Congress (Moscow, 2006). 41 p.
13. Gibbons C. The two sides of stress. Nurs Stand. 2009. Vol. 23. № 44. P. 61-62.
14. Rattan S.I.S. Anti-aging and life-prolonging hormetic effects of mild stress. International society for adaptive medicine (ISAM). VIII World Congress (Moscow, 2006). Moscow. 2006. 63 p.
15. Мартюшев-Поклад А.В., Воронина Т.А. Стресс-лимитирующие системы и нейрональная пластичность в патогенезе психических и неврологических расстройств //Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2003. Т. 2. № 4. С. 15-25.
16. Zigmond A.S., Snaith R.P. The Hospital Anxiety and Depression scale. Acta Psychiatr. Scand. 1983. Vol. 67. P. 361-370.
17. Крылов В.Н., Дерюгина А.В., Гришина А.А. Изменение электрофоретической подвижности эритроцитов и липидного спектра их мембран при различных стрессовых воздействиях. Гематол. и трансфузиол. 2010. № 3. С. 40-44.
18. Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения метода. 2-е изд., перераб. и доп. Иваново: Иван. гос. мед. академия, 2002. 290 с.
19. Корягин А.С., Ерофеева Е.А. Исследование адаптогенных свойств животных ядов к действию повреждающих факторов (на примере ионизирующей радиации). Поволжский экологический журнал. 2004. № 2. С. 173-182.