

Чарикова И.А., Волкова Л.И.

Роль стресса при острой сердечно-сосудистой патологии (обзор литературы)

Кафедра нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России, г. Екатеринбург

Charikova I.A., Volkova L.I.

The role of stress in acute cardiovascular disease (review of literature)

Резюме

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти во всем мире. Острый и хронический стресс, запускающий сложный каскад нейрогуморальных нарушений, имеет важную роль в развитии острой сердечно-сосудистой патологии. Стресс повышает риск развития атеросклероза и кардиоваскулярных заболеваний вследствие повышения уровня противовоспалительных цитокинов на фоне персистирующих негативных эмоций. Стресс – это не только одна из важнейших причин развития ишемического повреждения миокарда или мозговой ткани, но и сама гипоксия, являющаяся основным патогенетическим фактором развития ишемии мозговой ткани, а особенно структур лимбико-ретикулярного комплекса, определяющих систему гомеостаза организма, запускают стресс-индикаторные процессы в организме, усугубляющие течение и исход острой сердечно-сосудистой патологии. Знание нейрогуморальных нарушений, лежащих в основе этих патологических процессов, позволят адекватно и своевременно осуществлять их коррекцию с целью достижения наиболее благоприятных исходов при острой сердечно-сосудистой патологии.

Ключевые слова: ишемический инсульт, стресс, сердечно-сосудистые заболевания, кортизол, инсулин, нейронспецифическая енолаза

Summary

Cardiovascular diseases are the leading cause of death worldwide. Acute and chronic stress that triggers a complex cascade of neurohumoral disturbances, has an important role in the development of acute cardiovascular disease. Stress increases the risk of atherosclerosis and cardiovascular diseases due to increased levels of inflammatory cytokines on the background of persistent negative emotions. Stress is not only one of the most important reasons for the development of ischemic damage to the myocardium or brain tissue, but hypoxia, which is the main pathogenetic factor in ischemic brain tissue, especially of the structures of the limbic-reticular complex governing system homeostasis, run a stress indicator processes in the body that aggravate the course and outcome of acute cardiovascular disease. Knowledge of neurohumoral disturbances underlying these pathological processes that will enable it to adequately and woermann to make their correction in order to achieve the most favorable outcomes in acute cardiovascular disease.

Key Words: ischemic stroke, stress, cardiovascular diseases, cortisol, insulin

Введение

В современном мире проблема острой сердечно-сосудистой патологии относится к важнейшей задаче здравоохранения в связи высоким уровнем инвалидизации и смертности.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – одно из основных заболеваний человека, значительно ухудшающее качество жизни и приводящее к летальному исходу. Более 50% населения в возрасте от 65 лет страдают сердечно-сосудистыми заболеваниями. В России, по данным разных авторов, ежегодно ишемическая болезнь сердца диагностируется у 2,8-5,8 млн. человек, смертность же составляет до 30% общей [1].

В мире в 2010 году инсульт впервые развился у 16,9 млн. человек, 33 млн. жили с последствиями перенесенного инсульта, 5,9 млн. смертей было связано с инсультом. За год инсульты обусловили почти 102 млн. потерянных лет жизни вследствие нетрудоспособности и преждевременной смертности (Global Burden of Disease Study 2010) [2]. В России показатель заболеваемости инсультом в 2001 году составлял 4,02 на 1000 населения, в 2010 году показатель снизился до 3,28. Аналогичная тенденция и по показателям смертности при инсульте: в 2001 году – 1,47 на 1000, в 2010 – 0,96, имеет тенденцию к снижению и летальность в острый период инсульта (до 28 дней) в 2010 г. – 22,47% (в 2001 – 40,37%).

Создание современной эффективной системы предупреждения сосудистых катастроф становится национальной проблемой, которая решается в двух направлениях: своевременная диагностика угрожающих состояний и эффективное лечение заболеваний и синдромов, осложняющихся сосудистыми катастрофами.

Стресс – неспецифическая общая реакция организма на воздействие (физическое или психологическое), (от англ. stress — давление, нажим, напор; гнёт; нагрузка; напряжение) — неспецифическая (общая) реакция организма на воздействие (физическое или психологическое), нарушающее его гомеостаз, а также соответствующее состояние нервной системы организма (или организма в целом) [3]. Механизм реакции на стресс, так мудро созданный для нашей защиты, становится угрозой для здоровья и самочувствия.

Исследования, выполненные под руководством Г. Н. Кассиль, позволили ему предложить следующую схему развития стресс-реакции, отражающую нервные и гуморально-гормональные механизмы регуляции стресса [4]. В развитии реакции организма на сильные и сверхсильные раздражения наибольшее значение имеют две системы – симпатoadренальная и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая. Возбуждение коры головного мозга при стрессовых воздействиях передается на гипоталамус, где происходит освобождение – переход из связанной в активную форму норадреналина нервных клеток.

Активируя норадренергические элементы различных отделов центральной нервной системы, в первую очередь, ее лимбико-ретикулярной формации, норадреналин через высшие симпатические центры стимулирует деятельность симпатoadренальной системы; это ведет к повышению образования и поступлению во внутреннюю среду гормона мозгового слоя надпочечников – адреналина. Адреналин через гематоэнцефалический барьер проникает из крови в заднюю долю гипоталамуса, а возможно и в другие отделы мозга. Возникающее под влиянием адренергических элементов общее возбуждение мозга в силу противоположной реакции центральных и периферических образований нервной системы на действие одного и того же химического раздражителя способствует повышению активности трофотропных механизмов – серотонинергических и холинергических. Они стимулируют образование нейросекреторными клетками кортиколиберина, которые, попадая в гипофиз, вызывают усиленное поступление в кровь адренокортикотропного гормона. Под его влиянием в коре надпочечников увеличивается синтез кортикостероидов, содержание которых в крови нарастает.

Кортикостероиды, легко проникая через гематоэнцефалический барьер в мозг, по закону обратной связи тормозят образование кортиколиберина, что ведет к снижению их уровня во внутренней среде. При длительных и угрожающих жизни стрессовых ситуациях кортикостероиды связываются с особым белком крови – транскортином и перестают проникать в мозг (соединение кортикостероидов с транскортином задерживается гема-

тоэнцефалическим барьером). В мозг перестает поступать достоверная информация об уровне кортикостероидов в крови, что приводит к нарушению обратной связи и расстройству законов регуляции функций. Непрерывающееся образование и поступление кортикостероидов в кровь приводит к истощению коры головного мозга и мозгового слоя надпочечников.

Как отмечает Г. Н. Кассиль, любой стресс – физический, эмоциональный, вызванный болезнью, потрясением, болью, травмой сопровождается цепной реакцией, начиная с коры головного мозга, кончая субклеточными, молекулярными образованиями. «Дыхание стресса проносится по всему организму, и внутренняя среда перестраивает (адаптирует) свой состав, физико-химические и биологические свойства, обеспечивая организму условия наибольшего благоприятствования в борьбе с опасностью» [4]. В представлении Г.Н. Кассиль о механизмах стресса важную роль играют трофотропные системы. «Их усиление... как в стадии резистентности, так и в процессе восстановления после стрессовой реакции... является, возможно, компенсаторной реакцией, «мерой физиологической защиты», направленной на сохранение гомеостаза... Компенсация, протекающая поначалу в границах гомеостаза при продолжающемся стрессе, становится постепенно избыточной, опасной для организма. Возникает стадия гипер- и супкомпенсации, в которой гомеостатические механизмы подавлены, эрготропные системы истощены, трофотропные доминируют. Развивается дисбаланс в соотношении катаболических и анаболических метаболитов и, если не приняты соответствующие меры, организм приходит в состояние коллапса, шока с нарушением основных жизненных функций. Расстраиваются взаимоотношения между отдельными компонентами единого нейрогуморально-гормонального барьерного комплекса, стремительно изменяются состав и свойства внутренней среды, перестают действовать гомеостатические механизмы».

Многие из структур мозга, вовлеченные в формирование эмоций, участвуют также в регулировании воспалительных процессов в организме, ученые из Питтсбургского университета (Пенсильвания, США) предположили, что мозговая активность, обусловленная негативными эмоциями (в частности усилия по их контролю), может ассоциироваться с соматическими симптомами повышенного кардиоваскулярного риска [5].

Научно подтверждено, что стресс негативно воздействует на деятельность сердца, тем самым способствуя развитию кардиальной патологии. Полагают, что хронический стресс повышает риск развития атеросклероза и кардиоваскулярных заболеваний вследствие повышения уровня противовоспалительных цитокинов на фоне персистирующих негативных эмоций.

Психический стресс, острый или хронический, через центральную нервную систему вызывает ряд физиологических реакций, таких как повышение уровня циркулирующих катехоламинов, частоты сердечных сокращений и кровяного давления, а также активации тромбоцитов. Влияние этих реакций на деятельность

сердечно-сосудистой системы определяется факторами фона, такими как атеросклероз, предшествующий инфаркт миокарда, гипертрофия миокарда, нарушения сократительной функции левого желудочка. Гиперкатехолегемия, тахикардия и повышение АД приводят к повышению потребности миокарда в кислороде, могут вызвать развитие стенокардии, инфаркта миокарда, аритмий, внезапную смерть.

Несколько исследований показали, что пациенты с ИБС отвечают на пробу с острым психическим напряжением развитием миокардиальной ишемии [6]. У 50% пациентов с ИБС и положительными тестами с физической нагрузкой при использовании радионуклидных методов выявлены признаки ишемии миокарда в ответ на психологический стресс-тест.

Механизмы повреждения сердца стрессовой реакцией идентичны ишемическим повреждениям миокарда. Посредством кальцийзависимых механизмов гормоны стресса (катехоламины) активируют ферменты, такие как липазы, фосфолипазы, и увеличивают интенсивность свободнорадикального окисления липидов. В результате изменяется организация мембранных структур клеток. В умеренной степени эти изменения обеспечивают расслабление миокарда и соответственно адаптацию сердца к действию катехоламинов (адреналина, норадреналина). Вместе с тем эти процессы могут оказывать повреждающее воздействие в результате повышения проницаемости клеточных мембран для ионов, в частности мембран саркоплазматического ретикулакардиомиоцитов для ионов кальция, усиливая его кардиотоксический эффект.

Как показало недавнее исследование (Canadian Medical Association Journal Sciences (Научный журнал Канадской медицинской ассоциации). Результаты исследования опубликованы в онлайн-выпуске «Научного журнала Канадской медицинской ассоциации» (Canadian Medical Association Journal Sciences) от 18 июня 2012 года психологический стресс может повышать не только заболеваемость, но и смертность от ишемической болезни сердца и заболеваний сосудов головного мозга [7].

По данным крупного популяционного исследования, у пациентов, испытывающих психологический стресс, включая подавленность, беспокойство и нарушения сна, риск смерти от инсульта повышался на 66%, а от ишемической болезни сердца – на 59% по сравнению с пациентами без признаков стресса. Связь сохранялась с учетом таких факторов, как индекс массы тела, артериальное давление и сахарный диабет.

«Связь между социопсихологическими факторами риска и ишемической болезнью сердца интересовала ученых и раньше, а вот инсульт чаще рассматривался как исход», – поясняет доктор Марк Хэмер (Mark Hamer) с факультета эпидемиологии и общественного здоровья Университетского колледжа Лондона (Department of Epidemiology and Public Health at the University College London) [8].

Между тем, в проведенном исследовании связь между психологическим стрессом и ишемической болезнью сердца, между стрессом и инсультом «была одинаково сильна». «Таким образом, психологический стресс

влияет на течение не только ишемической болезни сердца, но и других сердечно-сосудистых заболеваний», – пишет доктор Хэмер [8].

Стресс – это не только одна из важнейших причин развития ишемического повреждения миокарда или мозговой ткани, но и сама гипоксия, являющаяся основным патогенетическим фактором развития ишемии, является для организма стрессом.

Церебральная циркуляторная гипоксия, формирующаяся в ответ на острое снижение мозгового кровотока, является процессом, составляющим смысл метаболического этапа патогенеза ишемического инсульта, в основе которого лежат универсальные молекулярные события. При снижении церебрального кровотока до критического уровня (менее 50-55 мл на 100 г. вещества мозга в минуту) наступает торможение белкового синтеза, который, при дальнейшей гипоксии, усугубляется процессами анаэробного гликолиза с увеличением концентрации лактата – развитием лактат-ацидоза и цитотоксического отека.

Гипоксическое повреждение активирует каскад реакций – «стресс-систему», впервые описанную в 1936 году канадским физиологом Гансом Селье [9]. «Стресс-система» – сложный регуляторный комплекс, который помогает координировать гомеостаз в обычных условиях, играет ключевую роль в активации и координации всех изменений в организме и состоит из центрального и периферического звеньев, включающих компоненты нервной, иммунной и эндокринной систем. Установленная в клинических исследованиях значимость дисбаланса между возбуждающими и тормозными нейротрансмиттерными системами и недостаточности естественных защитных механизмов, запускающие каскад стрессорных реакций, в патогенезе ишемического инсульта подтверждаются данными экспериментальных работ. Стресс-реализующая реакция обеспечивает метаболическую основу компенсаторно-приспособительных изменений, во многом определяющих особенности течения заболевания. Она осуществляется как симпатической нервной системой, так и гормонами эндокринной системы и имеет 2-х фазный характер:

1. В течение первых 24-48 часов после мозгового повреждения обычно регистрируется повышение активности симпатической нервной системы, что сопровождается значительной стимуляцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и ренин-ангиотензиновой систем, а также снижением уровней гормонов щитовидной железы.

2. После восстановления гемодинамики и метаболического гомеостаза наблюдается прогрессирующее снижение симпатoadrenalовой активности и уменьшение уровней гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, в то время как нарушения регуляции тиреоидного метаболизма и ренин-ангиотензиновой системы продолжают развиваться.

Основные эффекты, возникающие при активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы являются проявлением действия стероидных гормонов,

продуцируемых корковым веществом надпочечников. В отношении центральной нервной системы глюкокортиконы обладают возбуждающими эффектами: приводят к бессоннице, эйфории, общему возбуждению. Наиболее важной функцией глюкокортикоидов при дисрегуляторной патологии является усиление симпатoadренальной активности и стимуляция высвобождения катехоламинов из симпатических нейронов. Активация гипоталамо-гипофизарной системы является типичной реакцией нейроэндокринной системы на стресс и наблюдается у пациентов с разными заболеваниями, в том числе и при травматическом повреждении вещества мозга.

Уровень кортизола меняется уже через несколько минут после воздействия физических стрессоров. Одновременно нарушается биоритм его суточной секреции. По данным многочисленных исследований изменение уровня кортизола имеет прогностическое значение. Определение сывороточных уровней кортизола и АКТГ у больных с черепно-мозговой травмой показало, что чем более высокие концентрации этих гормонов обнаруживаются у пациентов, тем серьезнее вероятный прогноз. Максимальное увеличение уровня кортизола указывало на наиболее неблагоприятный исход.

Инсулин дает первичный сигнал на содержание метаболического топлива – глюкозы, жирных кислот и белка. Если нет стресса, инсулин стимулирует транспорт глюкозы через клеточные мембраны. Инсулин способствует синтезу гликогена (депонированной формы глюкозы) в печени и мышцах и отложению энергоемких триглицеридов в жировой ткани. В отсутствие инсулина расщепляется. При стрессорной гипергликемии инсулин не усиливает депонирование глюкозы, потому что этому противостоят другие гормоны.

Раннее изменение реактивности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы является адаптационной реакцией за счет мембраностабилизирующих свойств глюкокортикоидов. Однако дисрегуляция этой системы на следующих этапах является неблагоприятным фактором и служит основой патологических процессов, в том числе и гиперфункции надпочечников, приводящей к дополнительной стимуляции симпатoadренальной и ренин-ангиотензиновой систем. Влияние системы ренин-ангиотензин при остром стрессе, в том числе, при ишемическом инсульте, опосредовано несколькими механизмами, наиболее важными из которых являются вазоконстрикция и активация симпатической нервной системы за счет повышения высвобождения адреналина и норадреналина.

Таким образом, имеющиеся в доступной литературе данные демонстрируют исключительную роль ренин-ангиотензиновой системы в патогенезе цереброваскулярных заболеваний и поддержании порочных кругов патофизиологических каскадных реакций на системном и тканевом уровнях, что особенно важно для формирования стресс-реализующей реакции единой нейроиммунноэндокринной системы в ответ на острую фокальную ишемию головного мозга. Процессы ишемии вызывают изменения в функционировании различных центральных

нейромедиаторных систем. К классическим нейромедиаторам относятся низкомолекулярные вещества, хранящиеся в везикулах нервных терминалей: ацетилхолин, норадреналин, адреналин, дофамин, серотонин, гистамин, АТФ, гаммааминомасляная кислота, глутамат, глицин. Другую группу нейромедиаторов составляют нейропептиды [10].

Умение справиться со стрессом сокращает риск инсульта. Такой вывод исследователи Кембриджского университета сделали на основе продолжавшего семь лет исследования в ходе, которого были изучены случаи 20 тыс. пациентов. В новом исследовании приняли участие около 6,7 тыс. добровольцев (53% женщин) в возрасте 45–84 лет без наличия сердечно-сосудистых заболеваний [5]. Всем участникам необходимо было пройти анкетирование для оценки уровня стресса, гнева, враждебности и наличия у них депрессивных симптомов на протяжении последних 2 лет жизни. На протяжении 11 лет исследования у 147 участников наблюдалось развитие инсульта и у 48 — транзиторной ишемической атаки.

Результаты были следующими:

- Вероятность развития инсульта или транзиторной ишемической атаки у лиц с ярко выраженными депрессивными симптомами была на 86% выше, чем у лиц с менее выраженной симптоматикой;
- Вероятность развития инсульта или транзиторной ишемической атаки у участников с высоким уровнем хронического стресса была на 59% выше, чем у участников с низким;
- Лица с высоким уровнем враждебности были более чем в 2 раза склонны к развитию инсульта или транзиторной ишемической атаки, чем те, у кого он был низким;
- Взаимосвязи между риском развития инсульта или транзиторной ишемической атаки и уровнем гнева выявлено не было [11].

Хронический стресс характеризуется чувством напряженности, недостатка энергии, раздражительностью, враждебностью, тревогой и депрессией. Установлено, что стресс повышает риск инсульта и снижает выживаемость после него. В одном из исследований было показано, что у пациентов с тяжелой депрессией риск инсульта повышается на 73%, то время как у пациентов с умеренной депрессией – на 25%.

Мужчины и женщины, страдающие гипертонзией и коморбидной депрессией, имеют в два раза больший риск инсульта по сравнению с лицами, страдающими гипертонзией, не осложненной депрессией. Согласно результатам другого исследования, лица, указывавшие в самоотчетах пять и более признаков депрессии, имели на 50% выше риск инсульта по сравнению с теми, кто не отмечал признаки депрессии [12]. Депрессия может влиять на риск инсульта посредством нейроэндокринных и иммунологических механизмов. Кроме того, депрессия повышает риск инсульта посредством поведенческих факторов, которые с ней ассоциируются: низкая физическая активность, нарушение жирового обмена, курение, злоупотребление алкоголем. Значительно повышает риск инсульта социально-экономическая депривация [13].

Заключение

Таким образом, острый и хронический стресс, запуская сложный каскад нейрогуморальных нарушений, имеет важную роль в развитии острой сердечно-сосудистой патологии. В свою очередь ишемия мозговой ткани, а особенно структур лимбико-ретикулярного комплекса, определяющих систему гомеостаза организма, запускают стресс-индикаторные процессы в организме, усугубляющие течение и исход острой сердечно-сосудистой патологии. Знание нейрогуморальных нарушений, лежащих в основе этих патологических процессов, позволят адекватно и своевременно осуществлять их коррекцию с целью достижения наиболее благоприятных исходов при

острой сердечно-сосудистой патологии. ■

Чарикова И.А., Волкова Л.И., Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения России», кафедра нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку - Волкова Лариса Ивановна, заведующая кафедрой нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, 620102, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185, vli@okb1.ru

Литература:

1. Montalescot G., Sechtem U. et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. Eur. Heart J. 2013; 34(38): 2949-3003.
2. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Geneva: World Health Organization; 2011.
3. Непопалов В.Н., Сопов В.Ф., Родионов А.В. Психология деятельности в экстремальных условиях. М: Академия; 2008.
4. Кассиль Г.Н. Внутренняя среда организма. М: Наука; 1983.
5. El-Kady T., El-Sabban K., Gabaly M. et al. Effects of trimetazidine on myocardial perfusion and the contractile response of chronically dysfunctional myocardium in ischemic cardiomyopathy: a 24-month study. 2005; 5(4): 271-278.
6. Чазов Е.И. Фармакология. Токсикология. Фармация. М: Медицина; 2000.
7. Гафаров В.В., Громова Е.А., Гачулин И.В., Пыльченко П.И. Депрессия и риск инсульта. Материалы IX Всероссийского съезда неврологов. Ярославль: Медицина; 2006.
8. Hackett M.L., Yang M., Anderson C.S., Horrocks J.A., House A. Pharmaceutical interventions for emotionalism after stroke. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2010; Issue 2.
9. Селье Г. На уровне целого организма. М: Наука; 1972.
10. Филаретова Л.П. Гастропротективная роль глюкокортикоидных гормонов при действии нестероидных противовоспалительных препаратов. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова 2009; 3(95): 250-261.
11. Wunderlich M.T.E., Eera A.D., Kratz T. et al. Early neurobehavioral outcome after stroke is related to release of new biochemical markers of brain damage. 1999; 30: 1190-1195.
12. Боголепная А.Н. Критерии диагностики и прогноза ишемического инсульта (клинико-нейропсихологическое обследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2003.
13. Скворцова В.И., Концевой В.А., Петрова У.А., Савина М.А. Депрессия и парадепрессивные расстройства при церебральном инсульте: вопросы клинической оценки, диагностики и коррекции. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009; 9: 4-11.
14. Угрюмов М.В. Синтез моноаминов не моноаминергическими нейронами: иллюзия или реальность? Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова 2009; 3(95): 273-282.