

М.Н. Торгашов, В.С. Мякотных
**НЕКОТОРЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ
СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННОЙ ПАТОЛОГИИ**

ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет,
г. Екатеринбург, Российская Федерация

M.N. Torgashov, V.S. Myakotnykh
**SOME PATHOGENETIC MECHANISMS
OF STRESS-INDUCED PATHOLOGY**

Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

Резюме. На основании данных литературы и результатов собственных исследований в статье рассматриваются вопросы патогенеза формирования и развития ряда патологических процессов, связанных с воздействием факторов стресса. Особое внимание уделяется посттравматическому стрессовому расстройству, хроническим болевым синдромам, стресс-индуцированной сердечно-сосудистой патологии и заболеваниям желудочно-кишечного тракта. Выдвинута концепция последовательности возникновения клинических вариантов стресс-индуцированной патологии с постепенным формированием сложной патологической системы. Центральное звено данной системы — посттравматическое стрессовое расстройство, которое определяет нарушения регуляторных механизмов в центральной нервной системе и нейроэндокринной системе. Периферическое звено – соматическая патология, на основе которой развиваются хронические болевые синдромы.

Ключевые слова: патогенез, посттравматическое стрессовое расстройство, хроническая боль, дисрегуляция

Abstract. On the basis of literature data and results of own researches in the article the authors consider the questions of the pathogenesis of the formation and development of several pathological processes associated with exposure to stressors. Special attention is given to post-traumatic stress disorder, chronic pain syndromes, stress-induced cardiovascular disease and diseases of the gastrointestinal tract. Put forward the concept of the sequence of onset of clinical variants of stress-induced pathology with the gradual formation of the complex pathological systems. The central link of this system – post-traumatic stress disorder, which identifies violations of regulatory mechanisms in the central nervous system and neuroendocrine system. Link peripheral – somatic pathology and chronic pain syndromes.

Keywords: pathogenesis, post-traumatic stress disorder, chronic pain, deregulation

Последнее время большое внимание уделяется изучению развития так называемой стресс-индуцированной патологии. Интенсивность жизненных событий, в том числе терроризм, проявления агрессии между этническими и религиозными группами, локальные войны, техногенные катастрофы и др., отрицательным образом сказывается на развитии различных психопатологических состояний. Как правило, перенесенный стресс, выходящий за рамки обычного человеческого опыта, может приводить к посттравматическому стрессовому расстройству (ПТСР) [1]. Первые сообщения об этом страдании, опубликованные в научной печати датируются началом XX века, но более детальное изучение ПТСР началось в конце прошлого столетия [2]. За это время многое было сделано в изучении клиники и патогенеза ПТСР, выявлен ряд заболеваний, симптомов и синдромов, сопровождающих ПТСР на различных эта-

пах его развития. Особое место в плане коморбидности с ПТСР занимают хронические болевые синдромы (ХБС), алкогольная зависимость, раннее развитие атеросклероза [1, 3].

Так называемые когнитивные области головного мозга человека, в первую очередь префронтальная кора, управляют более древними эмоциональными функциями, и любое нарушение этого контроля приводит к различным психопатологическим состояниям. Дисрегуляция в центральной нервной системе (ЦНС) при ПТСР проявляется в первую очередь снижением активности ГАМК-рецепторов корковой области, увеличением автономной реактивности и снижением контроля над подкорковыми структурами [4]. Пониженная активность вентро-медиальной префронтальной коры, передней поясной извилины, гиппокампа приводит к нарушению контроля и ограничению повышенной активации таких структур голов-

ного мозга, как миндалевидное тело и островок Рейля [5]. В результате изменяется реактивность определённых областей ЦНС в ответ как на физические, так и на психологические стресс-факторы. Морфологические изменения, наблюдаемые при ПТСР, приводят к устойчивым нарушениям в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе. Являясь основным звеном в инициализации стрессового ответа, миндалина через гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему (ГГНС), синее пятно участвуют в секреции кортизола, катехоламинов, а гиперактивность этих образований вследствие снижения контроля тормозных структур приводит к интенсивной и продолжительной стресс-реакции. При развитии ПТСР эта реакция приобретает более интенсивный характер вследствие изменения функций стресс-лимитирующей системы. При ПТСР может наблюдаться пониженное содержание кортизола в крови, изменение его циркадного ритма [6]. Нарушения адаптации организма к повторным стрессам, которые присутствуют при ПТСР, заключаются в длительной гормональной нагрузке и неспособности «выключить» стресс-ответ. Таким образом, если при непродолжительном стрессовом воздействии кортизол и катехоламины проявляют свои защитные и адаптивные функции, то при повторных, хронических стрессах, при дисрегуляции нейрогормонального ответа на стресс включается уже патогенетическое действие названных биохимических агентов [7]. Кроме того, при ПТСР происходит процесс стресс-индуцированной миелинизации гиппокампа, который можно рассматривать как потенциальный механизм, лежащий в основе изменений головного мозга, связанный с уязвимостью к стрессу [8].

Патогенетическим принципом дисрегуляционной патологии нервной системы является нарушение соотношения систем её химической регуляции, другими словами, функциональной соразмерности данных систем. Эти системы, которые можно представить в виде единой многоуровневой системы, включают низкомолекулярные регуляторы (ацетилхолин, допамин, норадреналин, адреналин, серотонин, глутамат, ГАМК, оксид азота), регуляторные пептиды (эндокринные, иммунные, опиоидные, кортикотропин-релизинг фактор, адренотропный гормон, соматотропный гормон и др.), систему нейротрофических ростовых факторов (NGF, BDNF, TNF, VEGF, Ig) [9]. При этом преобладание одних и недостаточность других регуляторов являются не только следствием воздействия ряда внутренних и наружных факторов, но и может быть наследственно детерминировано.

Тем не менее, как принято считать, в целом в основе нейроэндокринных нарушений у пациентов с ПТСР лежит дисрегуляция, которая заключается в повышенной активности симпатoadреналовой системы (САС) и снижении секреции кортизола. Изменения затра-

гивают также рецепторный аппарат [6]; происходит уменьшение альфа-2-адренэргических рецепторов и понижение содержания моноаминоксидазы (МАО), увеличение числа рецепторов к кортизолу в гиппокампе, уменьшение объёма гиппокампа и префронтальной коры [10]. Дисбаланс наблюдается и в нейротрансмиттерных системах, ответственных за лимитирующие функции в реализации стресс-реакции. Если в состоянии относительного покоя дисбаланс проявляется коморбидными ПТСР синдромами, то в состоянии стресса, в том числе повторного, неоднократного, происходит патологическая стрессовая реакция с изменением нейрогенных механизмов. Данный многоуровневый процесс Д.С. Эверли и Р. Розенфельд (1985) [11] определили в качестве реакции через прямую нейронную иннервацию «концевых» органов, реакцию «борьбы или бегства» через нейроэндокринные механизмы, реализующиеся, в свою очередь, через общий адаптационный синдром с вовлечением ГГНС и САС.

С течением времени формируются дегенеративные изменения в ЦНС, которые определяют клинические проявления ПТСР, и каждые группы симптомов ПТСР характеризуются определёнными поведенческими нарушениями и психопатологическими состояниями, которые сопровождаются и/или являются следствием дисбаланса нейротрансмиттерных систем [12].

Но, как это ни парадоксально, большинство исследований затрагивают лишь отдельные звенья патогенеза ПТСР, соматической патологии и хронической боли, рассматривая многоплановую проблему разрозненно, на уровне той или иной её «детали», а не в совокупности общеорганизменных представлений. Часто не учитываются возрастные характеристики пациентов, продолжительность периода, прошедшего с момента воздействия того или иного стресс-фактора и т.д. В связи с этим представляется необходимым изучение отдельных звеньев патогенеза ПТСР и нозологических форм заболеваний, связанных с ним, с позиции современных, целостных, организменных представлений о патогенезе этих страданий. Отсюда цель представленного исследования — уточнение вопросов патогенеза ПТСР и связанной с ним соматической патологии в зависимости от целого ряда факторов: возраста, продолжительности постстрессового периода, сопутствующих стрессу физических травм и др.

Материалы и методы

В качестве клинической модели наших рассуждений о патогенетических механизмах стресс-индуцированной патологии было использованы наблюдения за пациентами (n=161) — участниками боевых действий на территории Афганистана и Северного Кавказа в возрасте от 25 до 69 лет ($m=42,8\pm 0,7$ лет). Все они перенесли воздействие боевых стресс-

факторов, у 147 (91,3%) диагностировано ПТСР разной степени интенсивности. ПТСР легкой степени (или незначительное) выявлено у 42 (28,6%) пациентов, умеренное — у 47 (32%), выраженное — у 58 (39,5%). Таким образом, ПТСР было в основном выраженным и умеренным — в 105 (71,4%) наблюдениях. Средние показатели интенсивности ПТСР составили $65,5 \pm 0,95$ баллов (от 40,3 до 98,1). У 77 (47,8%) пациентов выявлена та или иная сердечно-сосудистая патология. Наиболее часто диагностировались артериальная гипертензия ($n=65$; $40,3 \pm 0,22\%$) и цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) ($n=19$; $11,2 \pm 0,03\%$). Ишемическая болезнь сердца (ИБС) диагностирована у 6 ($3,7 \pm 0,25\%$) пациентов, нейроциркуляторная дистония — у 5 ($3,1 \pm 0,22\%$). Патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) выявлена в 82 ($50,9 \pm 0,04\%$) наблюдениях, опорно-двигательного аппарата (ОДА) — в 145 ($90,1 \pm 0,03\%$).

Для диагностики ПТСР и определения степени его интенсивности использовался опросник травматического стресса (ОТС) И.О. Котенёва [13]. Биохимические показатели крови натошак определялись на клинических химических анализаторах «Labio 200» (Китай), «Энзискан ультра» (Германия). Определение хеликобактерной инфекции проводилось по уреазному тесту. Статистическая обработка материала проведена с помощью пакетов прикладных программ «Statistica 6», значимость различий в группах вычислялась при помощи критерия Фишера (F), связь между признаками — с использованием коэффициента корреляции Пирсона (r). В ряде случаев для вычисления статистической значимости полученных результатов использовались критерии хи-квадрат (χ^2) и Стьюдента. Вероятность различий между группами считалась достоверной при значениях $p < 0,05$. У всех пациентов получено информированное согласие на проведение необходимых исследований.

Результаты исследований и их обсуждение

По нашему мнению, при рассмотрении вопросов патогенеза стресс-индуцированной патологии у лиц, страдающих ПТСР, необходимо акцентировать внимание на двух аспектах: 1) на возможности рассмотрения стресс-индуцированной патологии и «фонового» для неё ПТСР в качестве единого патологического процесса, возможно, одной, но клинически полиморфной нозологии (как эпилепсия, например); 2) на подразделении стресс-индуцированной патологии на множество клинических вариантов, нозологий, включая сюда и ПТСР, но при единых или взаимосвязанных механизмах патогенеза указанных нозологий. И тот, и другой варианты, на наш взгляд, не противоречат друг другу, но предполагают целый ряд различий в проведении профилактических, лечебных мероприятий и в прогнозировании, в том числе долгосрочном.

Предполагается, что нейробиологические изменения в результате боевого стресса заключаются в дисрегуляции нейротрансмиттерной системы, ГНС, изменениях в механизмах обратной связи стресс-реакции и стресс-лимитирующей системы. Происходят изменения активности структур мозга, участвующих в стресс-реакции, а продолжающиеся нарушения со временем приводят к дегенеративным изменениям, прежде всего в гиппокампе, медиальной префронтальной коре. Все изменения взаимосвязаны и принимают форму «порочного круга», а также связаны с определёнными генетическими особенностями и особенностями образа жизни (т.е. внутренними и внешними факторами), что и определяет симптоматику ПТСР и коморбидных состояний. При этом каждые группы симптомов и синдромов ПТСР характеризуются определёнными поведенческими нарушениями и психопатологическими состояниями, которые сопровождаются и/или являются следствием дисбаланса нейротрансмиттерных систем. Так, недостаточность ГАМК, опиоидных пептидов приводит к ХБС, тревожности, агрессивности; повышение норадреналина и адреналина проявляется ощущениями страха, кошмарными сновидениями, повышением артериального давления (АД), сердцебиением, патологией со стороны желудка; снижение серотонина приводит к депрессии, ХБС; снижение дофамина — к постепенной потере уровня мотиваций, двигательной активности, к когнитивным нарушениям, ХБС, слабости верхнего сфинктера желудка. Частое сопровождение ПТСР чрезмерным употреблением алкоголя на начальном этапе связано с пониженным содержанием эндогенных опиоидных пептидов, ГАМК, дофамина и повышенной реактивностью симпатoadреналовой системы (САС) [1, 14]. Коморбидные ПТСР состояния в каждом конкретном случае представлены сочетанием психопатологических симптомов при их различной степени выраженности. Вариабельность симптомов ПТСР (возбуждения и избегания), а также их нередкое сочетание позволяют предположить присутствие нескольких нейробиологических механизмов патогенеза ПТСР при участии нескольких же биомаркеров, лежащих в основе данного патогенеза [15].

На основании сказанного можно думать о том, что на начальном этапе развития патологии происходит формирование изменений в системе нейромедиаторов ЦНС. При хроническом же или интенсивном стрессе возникает усиленная секреция кортизола и адреналина, которая выражается как в увеличении выделяемого количества этих веществ в единицу времени, так и в продолжительности секреции надпочечниками [7]. Ограничения этого процесса при ПТСР не происходит в результате изменений стресс-лимитирующей системы, а именно дисбаланса её нейротрансмиттерной составляющей на уровне ГАМК, серотонина, до-

памина, норадреналина, а также эндогенных опиоидных пептидов. Кроме того, важную роль в патогенезе ПТСР играет активность глутаматергической системы. Соотношение глутамин/глутамат имеет обратную связь с выраженностью ПТСР ($p=0,03$) [16]. В состоянии относительного покоя данные изменения проявляются в первую очередь психопатологическими нарушениями, формированием нейродегенеративных изменений, которые усиливаются постконтузионными.

Стоит повторить, что при стрессе возникает плохо контролируемая нейроэндокринная реакция организма, выражающаяся, прежде всего, в интенсивности реакции на внешние воздействия. Простой пример – резкое вздрагивание на внезапный шум, т.е. повышенная, неадекватная реакция на раздражитель. Такой гиперинтенсивный тип реагирования в нашем исследовании отмечен в 61 (37,9%) наблюдении, и он коррелировал с интенсивностью ПТСР ($r=0,61$; $p=0,000$). Так, интенсивность ПТСР при резком вздрагивании была $73,5 \pm 1,4$ баллов, а при отсутствии такого гиперинтенсивного типа реагирования — $56,3 \pm 1,4$ баллов ($F=64,9$; $p=0,000$). Немедленная гиперинтенсивная стрессовая реакция на звук, конечно же, сопровождается выбросом норадреналина на фоне гиперактивности САС. Особенностью подобного рода реакции является также закрепление в памяти пациентов на рефлекторном уровне ситуаций, напоминающих пережитый боевой стресс.

Основу интегративной функции мозга составляют три системы — вегетативная, нейроэндокринная и иммунная [17]. Взаимосвязь этих систем определяет адаптивные возможности организма, содержание его гомеостатических реакций при различных стрессовых факторах. Изучение соматической патологии у ветеранов боевых действий с ПТСР выявило определенную этапность её развития, связанную в основном с тремя моментами: а) возрастом ветеранов, б) периодом, прошедшим после боевых действий, в) процессами их ускоренного старения.

В табл. 1 представлены данные о клинических вариантах манифестации ряда заболеваний после окончания боевых действий.

Раннее развитие патологии ОДА является, по нашему мнению, следствием чрезмерной физической нагрузки в период боевых действий. Именно в период боевых действий у 44 (30,3%) военнослужащих произошел дебют заболеваний ОДА. При рентгенологическом обследовании позвоночника ($n=61$) у всех 100% пациентов определялась патология в виде врождённых, посттравматических и дегенеративных изменений, из них у 17 (27,9%) сформировались хронические боли в нижней части спины. Наше исследование убедительно показало, что данный вид хронических болей был связан с ПТСР ($p=0,003$) и его выражен-

ностью ($p=0,038$) [1]. В целом же хронические боли различной локализации присутствовали у 97 (60,3%) наблюдавшихся пациентов, и при этом наиболее часто отмечались хронические головные боли (34,8%) и хронические боли со стороны ОДА (34,7%).

Таблица 1

Клинические варианты манифестации заболеваний в разные периоды после окончания участия в боевых действиях (n-%)

Table 1

Clinical variants of manifestation of diseases in different periods after the end of participation in the fighting (n-%)

Клинический вариант манифестации / A clinical variant manifestation	В период боевых действий / In the period of hostilities	Дебют заболеваний после окончания боевых действий / The debut of the disease after the end of hostilities					
		До 5 лет / To 5 years	6-10 лет / 6-10 years	11-15 лет / 11-15 years	16-20 лет / 16-20 years	21-25 лет / 21-25 years	26-30 лет / 26-30 years
Патология ОДА / Pathology of musculoskeletal apparatus (n=145)	44-30,3	41-28,3	25-17,2	25-17,2	5-3,5	3-2,1	2-1,4
Сердечно-сосудистая патология / Cardiovascular disease (n=77)	6-7,8	20-26,0	14-18,2	9-11,7	10-13,0	15-19,5	2-2,6
Патология ЖКТ / Pathology of the gastrointestinal tract (n=82)	25-30,5	12-14,6	15-18,3	9-11,0	7-8,5	12-14,6	2-2,4

Установлено, что стресс-реакция и ноцицепция взаимосвязаны друг с другом и относятся к гомеостатическим реакциям организма. Сначала происходит сигнализация организму о патологическом процессе, а затем включаются его адаптивные реакции к новым условиям, направленные на восстановление привычного постоянства внутренней среды. При этом изменения в организме можно определить как болевой стресс, интенсивность проявления которого зависит от интенсивности боли. Изменения, происходящие при болевом стрессе, кроме гомеостатической направленности, включают корковые механизмы оценки боли, восприятия, эмоциональной и поведенческой окраски боли вплоть до патологической ситуации ожидания новой болевой атаки. Именно лимбические структуры формируют мотивацию, память, активацию и чувство ожидания боли. Стволовые ядра определяют тормозные или лимитирующие функции на ограничение болевых стимулов и чрезмерной, несоответствующей стресс-реакции. Адренергический механизм антиноцицептивной системы, связанный с активацией отрицательных эмоциогенных зон мозга, имеет приспособительное значение, так как позволяет организму в стрессовых ситуациях пренебрегать воздей-

ствием ноцицептивных раздражителей и тем самым бороться за сохранение жизни: при эмоциях страха — спастись бегством, при эмоциях гнева — агрессией [18]. Но описанный физиологический механизм действителен только для здоровых людей. Основным звеном в патогенезе ПТСР является дисрегуляция нейротрансмиттерной системы, прежде всего на уровне её участия в стресс-лимитирующей и антиноцицептивной составляющих. На фоне указанной дисрегуляции происходит изменение сущности боли, которая изначально являясь физиологическим ответом на патологический процесс, в последующем теряет свою сигнальную функцию, и при этом формируется ХБС как самостоятельное заболевание с изменениями в восприятии болевого ощущения в структурах ЦНС и образованием патологической алгической системы. Кроме того, активация структур ЦНС при переходе острой боли в хроническую меняет поведенческую и психологическую реакцию на боль, приспособляя мозг к хронической боли [1, 19]. Рассматривать эти процессы позволяет общность не только психологической симптоматики, но и нарушения физиологических механизмов. Анализ ХБС и ПТСР показал связь этих состояний, заключающуюся в изменениях прежде всего «тормозных» антисистем ЦНС. В нашем исследовании интенсивность хронической боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) коррелировала с интенсивностью ПТСР, определяемой по ОТС ($p=0,0001$). Выраженная симптоматика ПТСР в 72,4% ($p=0,0009$) сопровождалась ХБС. Вполне очевидно, что как хронические головные боли имели связь с выраженностью ПТСР ($p=0,000$), так и боли в нижней части спины, и в области шеи ($p=0,0001$), и суставные боли ($p=0,008$).

Необходимо отметить, что пациенты, испытывавшие хронические боли, в 96% перенесли боевые травмы. Локализация этих болей во многом соответствовала локализации соматической патологии и полученной боевой травмы, но у лиц, страдающих ПТСР, локализации хронических болей нередко были множественными. Так как хроническая боль является следствием повышенной сенситизации ноцицептивных нейронов в результате хронического соматического процесса и дисрегуляции нервной системы, то предполагается, что патогенетический механизм формирования ХБС в определенной степени подготовлен изменениями, сформировавшимися на основе ПТСР и постконтузионных процессов. Именно так можно себе представить формирование и развитие стрессиндуцированной хронической боли с множественной локализацией болевых ощущений. Формируется определенная патогенетическая связь ХБС и ПТСР с позиции многоуровневой патологической системы, которая нами представлена в виде схемы (рис. 1). Определяющими являются изменения в ГГНС, САС и

иммунной системе с последующими нейропластическими и нейротрансмиттерными нарушениями ЦНС. С одной стороны, изменения в ЦНС при ПТСР формируют основу развития ХБС, с другой, патологические изменения внутренних органов в результате нарушения гомеостаза и процессов адаптации, проявляющиеся болевым синдромом, являются источником патологической ноцицепции. При этом происходит усиление афферентной периферической импульсации, приводящей к центральной сенситизации и как следствие — к хронизации боли. Таким образом, ПТСР и ХБС могут являться, и вероятнее всего являются, взаимоподдерживающим состоянием: хроническая боль «возвращает» пострадавшего к травмирующим боевым событиям, а ПТСР приводит к усилению центральной сенситизации боли. Первичное звено патологической системы представлено на схеме ПТСР, которое определяет дисрегуляцию в ЦНС и нейроэндокринной системе. Периферическое звено — соматическая патология. Хроническая боль является следствием этой системы: с одной стороны, дисрегуляция ЦНС является фактором хронизации боли, с другой, соматическая патология на начальном этапе является источником ноцицептивного потока в ЦНС, и чем он интенсивней, тем труднее его сдерживать «антисистемам», и тем быстрее формируется ХБС. Патологическое состояние принимает форму «порочного круга». Необходимо отметить, что предопределяющими в развитии патологической системы являются как внутренние факторы (боевые ранения, генетические особенности, перенесенные инфекции и др.), так и внешние (социальные, экологические, погодные и др.), а также закрытые черепно-мозговые травмы.

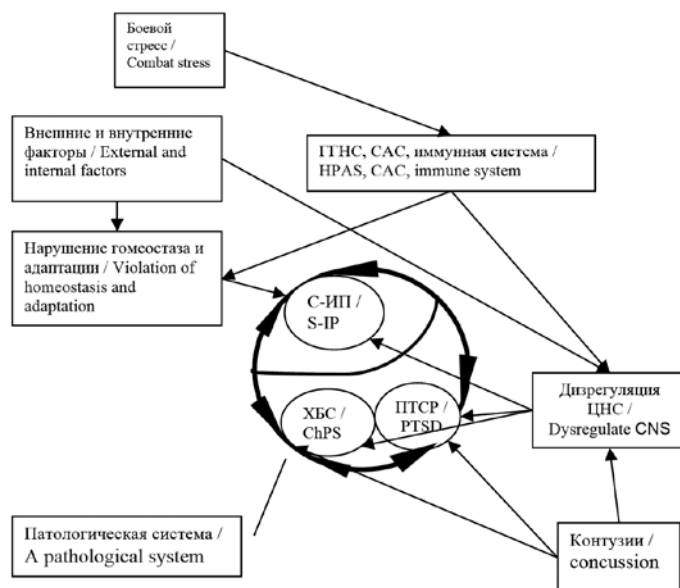


Рис. 1. Схема формирования и функционирования патологической системы с первичным звеном в ЦНС и вторичным - в соматических органах
Fig. 1. The scheme of formation and functioning

pathological system with the primary link and the secondary in the Central nervous system, in somatic organs

Примечание: С-ИП — стресс-индуцированная патология.

Note: S-IP – stress-induced pathology.

Гиперфункция САС способствует развитию сердечно-сосудистой патологии посредством действия катехоламинов на сердце, сосуды и функции тромбоцитов [20]. Наше исследование показало этапность развития сердечно-сосудистой патологии у пациентов с ПТСР, у которых её формирование происходит очень постепенно, в течение 15-25 лет. Вначале основную, можно сказать триггерную роль здесь играют дисрегуляционные изменения в ЦНС, связанные с последствиями боевого стресса, но в дальнейшем патология развивается в соответствии с возрастными закономерностями. Имеются данные о том, что изменения функциональной активности префронтальной коры при хроническом стрессе могут быть связаны с контролем уровня АД, а повышение активности миндалин приводит к развитию атеросклероза [7, 21]. Манифестация заболеваний сердечно-сосудистой системы среди наблюдавшихся нами пациентов также в основном происходила в первые 10 лет после окончания участия в боевых действиях. В основном диагностировалась артериальная гипертония. Но вот большинство цереброваскулярных заболеваний ($n=11$; 55,0%) дебютировали в этот же период времени, 8 (40,0%) — в первые 5 лет после воздействия боевых стресс-факторов. Это подтверждает роль стресса и его последствий в развитии ранних атеросклеротических изменений сосудов. С другой стороны, степень выраженности ПТСР может постепенно снижаться по мере увеличения послевоенного периода времени, и это подтверждается многолетним наблюдением бывших участников Великой Отечественной войны [3, 22]. При этом запущенный боевым стрессом и следующим за ним ПТСР ускоренный процесс формирования и развития сердечно-сосудистой патологии, в том числе на основе атеросклероза и связанной с ним гиперлипидемии, переходит в новую, возрастзависимую стадию и становится неразрывно связанным уже более с процессом старения организма в целом, чем с воздействием ПТСР.

Нейроэндокринные изменения, сопровождающие ПТСР и приводящие к интенсификации адренергических влияний, являются важным триггерным фактором ускоренного развития гиперлипидемии. Анализ наших данных выявил, что имеется тенденция к обратной зависимости показателей общего холестерина (ОХС), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и интенсивности симптоматики ПТСР ($r = -0,16$; $p=0,038$). Высокие средние значения ОХС

и ЛПНП определялись у пациентов с отсутствием ПТСР ($p=0,014$), а при выраженных и умеренных клинических проявлениях ПТСР, наоборот, чаще определялись нормальные показатели липидного спектра. Возрастная зависимость интенсивности ПТСР при этом не прослеживалась. Кроме того, нарушение липидного обмена может проявляться под воздействием стресс-факторов и даже без формирования ПТСР. А вот само ПТСР, развивающееся уже в постстрессовом периоде, в силу принципиально различных по отношению к стрессу патогенетических механизмов уже не способствует ускоренному развитию гиперлипидемии, а следовательно, и атеросклероза [23]. Таким образом, нередко выявляемая у ветеранов боевых действий гиперлипидемия не находится в прямой зависимости от выраженности ПТСР, а связана более с увеличением возраста пациентов. Конечно же, в формировании и последующем развитии нарушений липидного профиля имеет значение период времени, прошедший с момента воздействия стресс-факторов. При увеличении данного периода выраженность ПТСР может снижаться, а вот клинические проявления сердечно-сосудистой патологии, связанной с атеросклерозом и нарастающими расстройствами обмена липидов, наоборот, становится более выраженными. Это еще раз подтверждает уже высказанную нами гипотезу о том, что с годами развитие атеросклероза становится в значительной степени более зависимым не столько от ПТСР, постепенно уменьшающимся в своей интенсивности, сколько от процесса старения, который формируется у лиц, перенесших тяжелые стрессовые воздействия, ускоренными темпами. Кроме того, в сложную палитру биохимических процессов организма включен холестерин, поэтому возможно, что и эта не столь большая составляющая холестерина обмена у ветеранов боевых действий с ПТСР, в особенности на фоне привязанности к алкоголю и последствий перенесенных инфекционных заболеваний, также играет определенную роль, в особенности на начальном этапе развития сердечно-сосудистой патологии. Таким образом, последствия боевого стресса в сочетании с особыми условиями ведения боевых действий (территориальными, эпидемическими, психологическими и т.д.) и полученными травмами, рассматриваемые в нашей стране в качестве синдрома современных локальных войн [1], являются по существу комплексом триггерных механизмов возникновения, формирования и развития стресс-индуцированной патологии, основой которой являются ПТСР и сердечно-сосудистые заболевания, манифестирующие в молодом возрасте. Происходит замыкание патогенетической цепи в кольцо, в так называемый патогенетический «порочный круг». Именно данный «порочный круг» на начальных этапах формирования и развития сердечно-сосудистых заболева-

ний, до 40–45-летнего возраста, и является сложным, многозвенным триггером, «запускающим» всё новые и новые патологические очаги-мишени сердечно-сосудистой патологии. Затем, на фоне старения, пусть и в ускоренном патологическом режиме, дальнейшее развитие сердечно-сосудистой патологии подчиняется более законам именно данного процесса старения согласно популяционным закономерностям. Воздействие целого ряда социальных, экономических, материальных и других факторов мирного времени становится более значимым, чем ПТСР, но, тем не менее, ПТСР и запущенные им звенья описанного «порочного круга» не утрачивают полностью своей роли в дальнейшем патогенезе сердечно-сосудистой патологии.

Изучение патологии ЖКТ у лиц, перенесших тяжелые стрессовые воздействия, также выявило ряд осо-

бенностей. Например, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в большинстве случаев диагностировалась в первые 10 лет после воздействий факторов боевого стресса. Пациенты в этот период реадaptировались к мирной жизни, и этот процесс реадaptации нередко сопровождался стрессами мирного времени, которые «накладывались» на патофизиологические последствия боевого стресса. Нарушение адаптации и острые стрессовые реакции этого периода являлись, пожалуй, основным патогенетическим моментом формирования и развития патологии ЖКТ. А вот кислотозависимая патология желудка и 12-перстной кишки оказалась более характерной для более позднего периода времени по отношению к срокам окончания боевых действий; диагностированные гастриты относились к В и С типу. Но особенно часто у наших пациентов выявлялась гастроэзофагальная рефлюксная болезнь.

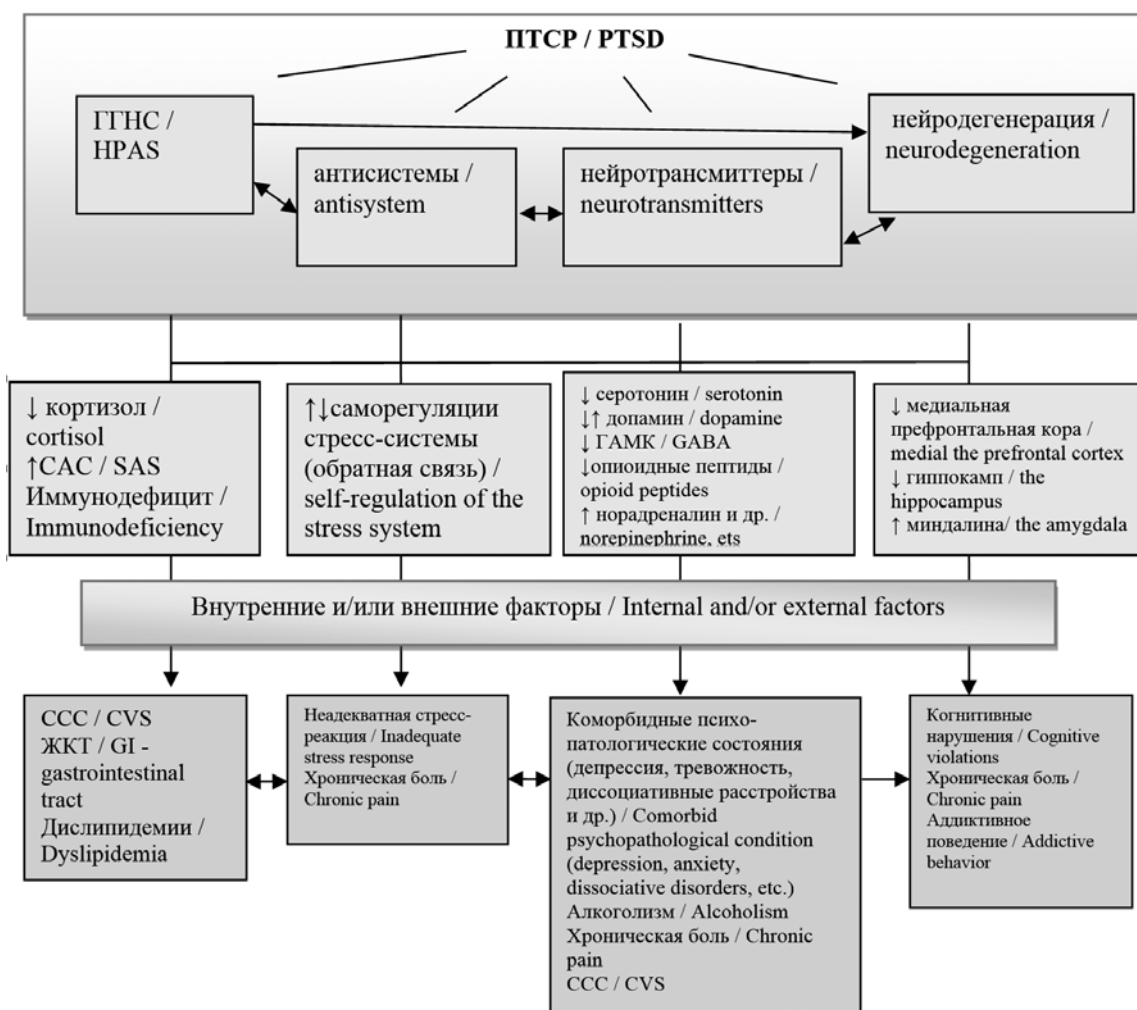


Рис. 2. Патогенетические связи развития стресс-индуцированных заболеваний на фоне ПТСР.

Fig. 2. Pathogenetic links of development of stress-induced diseases on the background of PTSD

Примечание: ГГНС — гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система, СССР — сердечнососудистая система, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ХБ — хроническая боль /

Note: HPAS — hypothalamic-pituitary-adrenal system, CVS — cardiovascular system GI — gastrointestinal tract, ChP — chronic pain

Уровень патогенности воздействия *Helicobacter pylori* (Hр) на слизистую желудка и 12-перстной кишки зависел, как правило, от психопатологического состояния пациента. У ветеранов боевых действий Hр чаще сочетался с выраженными ПТСР ($F=7,5$; $p=0,016$): при положительных пробах на Hр выраженность ПТСР среди пациентов, страдающих заболеваниями желудочно-кишечного тракта, была $66,2\pm 2,2$ балла, при отрицательных пробах — на уровне $55,2\pm 3,8$ баллов ($p=0,046$). Обсеменённость Hр оказалась также связанной с длительностью периода времени, прошедшего после участия в боевых действиях. В первые 15 лет обсеменённость Hр встречалась у 80% обследованных, в период от 20 до 30 лет — у 57,1% ($p<0,001$). Полученные данные подтверждаются результатами исследований других авторов, свидетельствующих о том, что постстрессовые нейроэндокринные нарушения приводят к изменению не только моторной функции ЖКТ, но и изменению иммунного ответа организма. При этом изменение иммунитета у лиц с ПТСР имеет свои закономерности и определяется как вторичное иммунодефицитное состояние нейрогенной природы [24]. Стресс в сочетании с наследственной предрасположенностью обуславливает дезинтеграцию неспецифических систем мозга, расстройства адаптации в форме эмоциональных, эндокринных и иммунных сдвигов [24, 25], и в конечном итоге ослабленный иммунитет способствует обсеменённости Hр.

Нашими исследованиями убедительно показан полиорганный характер стресс-индуцированных заболеваний [1], а широкое распространение ХБС у лиц, перенесших неоднократно воздействие боевых стресс-факторов, связано, прежде всего, с дисрегуляцией в ЦНС. Комплексные патогенетические связи развития стресс-индуцированных заболеваний на фоне ПТСР представлены на рис. 2.

Хотелось бы также сказать о том, что в процессе развития ПТСР сначала имеют место «первичные» клинические проблемы, включающие отрицательные психологические, социальные и иные проявления и зависящие от воздействия стресс-факторов. Постепенно они утрачивают своё значение, но появляются новые, «вторичные» проблемы, так или иначе связанные уже не столько со стресс-факторами, сколько с клиническими проявлениями самого ПТСР. Это физические, психологические, эмоциональные страдания, агрессивность, аддиктивное поведение, алкогольная и наркотическая зависимости. И только потом, в качестве третьей ступени клинико-патогенетического комплекса в полной мере формируется клинически развернутая стресс-индуцированная патология соматического круга — АГ, ранние атеросклеротические поражения различной локализации, патологические процессы в ЖКТ, ХБС. Именно эти проблемы, т.е. уже от-

четливо клинически обозначившие себя соматические страдания, можно рассматривать в качестве «третичных» по отношению к имевшему место стрессу. Описанная последовательность, разумеется, создает сложности диагностики ПТСР, а именно выявления его начальных проявлений в латентной стадии. Часто в этот период пациенты не обращают или не акцентируют своё внимание на своём же психопатологическом состоянии, и все жалобы концентрируются вокруг соматических проявлений — болевом синдроме при заболеваниях ОДА, повышенном АД, патологических проявлениях со стороны ЖКТ, головных болях, снижении памяти (51,6%), нарушениях сна (53,4%), раздражительности.

Таким образом, основным пусковым механизмом многих заболеваний ветеранов современных боевых действий являются последствия боевого стресса в виде ПТСР, которые в последующем, с возрастом ослабевают, и в патогенезе патологических процессов более значимую роль начинают играть возрастные изменения организма. Это согласуется с тем, что после 60 лет распространённость ПТСР составляет всего 0,9% [26]. Частые злоупотребления алкоголем, курение усиливают морфологические органические изменения. Неудовлетворительные социальные и материальные условия являются дополнительным дестабилизирующим фактором. В целом можно сказать, что стресс-индуцированные заболевания у лиц с ПТСР формируются в двух основных направлениях. Первое — это заболевания, развивающиеся в результате дисрегуляции ЦНС с образованием многоуровневой патологической системы с первичным звеном в ЦНС и вторичным — в органах-мишенях. Именно при этом варианте развития формируются ХБС. Второе направление — развитие патологии, которая связана с возрастными изменениями организма, но проявляется в более раннем возрасте, чем это описано для популяционных стандартов [22, 27]. Сюда относятся дегенеративные изменения ОДА с хронической болью, патология сердечно-сосудистой системы, нарушения липидного обмена, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, хеликобактерная инфекция, а также заболевания и так называемые вредные привычки, которые связаны в том числе и с образом жизни, нарушением иммунитета, аддиктивными наклонностями. Эти факторы наряду с другими также, в свою очередь, провоцируют патологию ЖКТ, АГ и иные варианты патологии. Выявленные особенности патогенеза, формирования и развития множественной стресс-индуцированной патологии, конечно же, необходимо учитывать при разработке конкретных схем патогенетического лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мякотных В.С., Торгашов М.Н. Стресс-индуцированные расстройства. - СПб: ЗАО «Моби Дик», 2015. – 216 с.
2. Мякотных В.С. Патология нервной системы у ветеранов Афганистана.- Екатеринбург: УИФ «Наука», 1994. - 260 с.
3. Мякотных В.С., Боровкова Т.А. Атеросклеротические поражения у лиц пожилого и старческого возраста, страдающих нейropsychическими расстройствами. - Екатеринбург: Изд. УГМА, 2009.– 141 с.
4. Benedek D.M., Ursano R.J. Posttraumatic Stress Disorder: From Phenomenology to Clinical Practice // Focus. - 2009. – Vol. 7, №2. - P. 160-175.
5. Pruessner J.C. Stress regulation in the central nervous system: evidence from structural and functional neuroimaging studies in human populations // Psychoneuroendocrinology. - 2010. – Vol.35, №1. - P. 179-191.
6. Yehuda R. Neuroendocrine aspects of PTSD // Handb. Exp. Pharmacol. - 2005. - №169. - P. 371-403.
7. McEwen B.S. The Brain is the Central Organ of Stress and Adaptation // Neuroimage. - 2009. - Vol. 47, №3. - P. 911-913.
8. Chao L.L., Tosun D., Woodward S.H. et al. Hippocampal Myelin Content in Veterans with Posttraumatic Stress Disorder // Frontiers in Behavioral Neuroscience. – 2015.- Vol. 9.- P. 333-340.
9. Гомазков О.А. Уровни нейрoхимической регуляции при патологии мозга // Дизрегуляционная патология нервной системы / Под ред. Е.И. Гусева, Г.Н. Крыжановского. - М.: МИА, 2009. – С. 423-471.
10. Bedi U.S., Arora R. Cardiovascular manifestations of posttraumatic stress disorder // J. National med. association. - 2007. - Vol. 99, №6. - P. 642-649.
11. Эверли Дж. С., Розенфельд Р. Стресс: природа и лечение / Пер. с англ. - М.: Медицина, 1985. – 224 с.
12. Фоа Э.Б., Кин Т.М., Фридман М.Д. Эффективная терапия посттравматического стрессового расстройства / Пер. с англ. - 2005. - М.: «Когито-Центр». - 467 с.
13. Котенёв И.О. Опросник травматического стресса для диагностики психологических последствий несения службы сотрудниками органов внутренних дел. – М.: МВД, 1996. – 42 с.
14. Воробьева О.В., Русая В.В. Вегетативные симптомы и злоупотребление алкоголем при генерализованном тревожном расстройстве: взгляд невролога // Рус. мед. журн. - 2010. - №26. - С.1581-1585.
15. Michopoulos V., Norrholm S.D., Jovanovic T. Diagnostic Biomarkers for Posttraumatic Stress Disorder: Promising Horizons from Translational Neuroscience Research // Biol. Psychiatry. – 2015. –

REFERENCES

1. Myakotnykh V.S., Torgashov M.N. Stress-indutsirovannyye rasstroystva. – SPb: ZAO «Mobi Dik», 2015. 216 p.
2. Myakotnykh V.S. Patologiya nervnoj sistemy u veteranov Afganistana.- Ekaterinburg: UIF «Nauka», 1994. 260 p.
3. Myakotnykh V.S., Borovkova T.A. Ateroskleroticheskie porazheniya u lits pozhilogo i starcheskogo vozrasta, stradayuschih neyropsihicheskimi rasstroystvami. – Ekaterinburg: Izd. UGMA, 2009. 141 p.
4. Benedek D.M., Ursano R.J. Posttraumatic Stress Disorder: From Phenomenology to Clinical Practice. Focus. - 2009. – Vol. 7, No. 2. pp. 160-175.
5. Pruessner J.C. Stress regulation in the central nervous system: evidence from structural and functional neuroimaging studies in human populations. Psychoneuroendocrinology. 2010. Vol. 35, No. 1. pp. 179-191.
6. Yehuda R. Neuroendocrine aspects of PTSD. Handb. Exp. Pharmacol. 2005. No. 169. pp. 371-403.
7. McEwen B.S. The Brain is the Central Organ of Stress and Adaptation. Neuroimage. 2009. Vol. 47, No. 3. pp. 911-913.
8. Chao L.L., Tosun D., Woodward S.H. et al. Hippocampal Myelin Content in Veterans with Posttraumatic Stress Disorder. Frontiers in Behavioral Neuroscience. 2015. Vol. 9. pp. 333-340.
9. Gomazkov O.A. Urovni nejrohicheskoy regulyacii pri patologii mozga. Dizregulyacionnaya patologiya nervnoj sistemy. Pod red. E.I. Guseva, G.N. Kryzhanovskogo. M.: MIA, 2009. pp. 423-471.
10. Bedi U.S., Arora R. Cardiovascular manifestations of posttraumatic stress disorder. J. National med. association. 2007. Vol. 99, No. 6. pp. 642-649.
11. Everli Dzh. S., Rozenfel'd R. Stress: priroda i lechenie. Per. s angl. - M.: Medicina, 1985. 224 p.
12. Foa E.H.B., Kin T.M., Fridman M.D. Effektivnaya terapiya posttravmaticheskogo stressovogo rasstroystva. Per. s angl. M.: «Kogito-Centr», 2005. 467 p.
13. Kotenjov I.O. Oprosnik travmaticheskogo stressa dlya diagnostiki psihologicheskikh posledstviy neseniya sluzhby sotrudnikami organov vnutrennih del. – M.: MVD, 1996. – 42 s.
14. Vorob'yova O.V., Rusaya V.V. Vegetativnye simptomy i zloupotreblenie alkogolem pri generalizovannom trevozhnom rasstroystve: vzglyad nevrologa. Rus. med. zhurn. 2010. No. 26. pp. 1581-1585.
15. Michopoulos V., Norrholm S.D., Jovanovic T. Diagnostic Biomarkers for Posttraumatic Stress Disorder: Promising Horizons from Translational Neuroscience Research. Biol. Psychiatry. 2015. Vol. 78, No. 5. pp. 344-353.
16. Nishi D., Hashimoto K., Noguchi H. et al.

- Vol. 78, № 5. – P. 344-353.
16. Nishi D., Hashimoto K., Noguchi H. et al. Glutamatergic system abnormalities in posttraumatic stress disorder // *Psychopharmacology (Berl.)*. – 2015. – Vol. 232, № 23. – P. 4261-4268.
 17. Lane R.D., Waldstein S.R., Critchley H.D. et al. The Rebirth of Neuroscience in Psychosomatic Medicine, Part II: Clinical Applications and Implications for Research The Rebirth of Neuroscience in Psychosomatic Medicine // *Psychosom. Med.* - 2009. - №71. - P. 135-151.
 18. Gilron I., Bailey J.M., Tu D. et al. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain // *New Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352, №13. – P. 1324-1334.
 19. Farmer M.A., Chanda M.L., Parks E.L., Baliki M.N. Brain Functional and Anatomical Changes in Chronic Prostatitis // *Chronic Pelvic Pain Syndrome*. – 2011. – № 186. – P. 117-124.
 20. Ahmadi N., Hajsadrghi F., Yehuda R. et al. Traumatic brain injury, coronary atherosclerosis and cardiovascular mortality // *Brain Inj.* – 2015. – Vol. 29, № 13-14. – P. 1635-1641.
 21. Roy M., Shohamy D., Wager D.T. Ventromedial prefrontal-subcortical systems and the generation of affective meaning // *Trends in Cognitive Sciences*. - 2012. - Vol. 16, №3. - P. 147-156.
 22. Мякотных В. С. Патология нервной системы у ветеранов современных военных конфликтов. – Екатеринбург: Изд. УГМА, 2009. – 322с.
 23. Торгашов М.Н., Мякотных В.С., Пальцев А.И. Возрастные аспекты выраженности нарушений липидного обмена и посттравматического стрессового расстройства у ветеранов современных боевых действий // *Успехи геронтологии*. – 2013. – Т. 26, №3. – С. 525-532.
 24. Mayer E.A. The neurobiology of stress and gastrointestinal disease // *Gut*. - 2000. - Vol. 47, №6. - P. 861-869.
 25. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. - М.: Медицина, 2001. - 328 с.
 26. Charles E., Gafand L., Ducrocq F., Clement J.P. Post-traumatic stress disorder in the elderly // *Psychol. Neuropsychiatr. Vieil.* – 2005. – Vol. 3, №4. – P. 291-300.
 27. Fulco C., Liverman C.T., Sox H.C. et al. Gulf War and Health: Vol. 6. Physiologic and Psychosocial Effects of Deployment-Related Stress. – Washington: The national academies press, 2008. – 339 p.
 - Glutamatergic system abnormalities in posttraumatic stress disorder. *Psychopharmacology (Berl.)*. 2015. Vol. 232, No. 23. pp. 4261-4268.
 17. Lane R.D., Waldstein S.R., Critchley H.D. et al. The Rebirth of Neuroscience in Psychosomatic Medicine, Part II: Clinical Applications and Implications for Research The Rebirth of Neuroscience in Psychosomatic Medicine *Psychosom. Med.* 2009. No. 71. pp. 135-151.
 18. Gilron I., Bailey J.M., Tu D. et al. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *New Engl. J. Med.* 2005. Vol. 352, No. 13. pp. 1324-1334.
 19. Farmer M.A., Chanda M.L., Parks E.L., Baliki M.N. Brain Functional and Anatomical Changes in Chronic Prostatitis. *Chronic Pelvic Pain Syndrome*. 2011. No. 186. pp. 117-124.
 20. Ahmadi N., Hajsadrghi F., Yehuda R. et al. Traumatic brain injury, coronary atherosclerosis and cardiovascular mortality. *Brain Inj.* 2015. Vol. 29, No. 13-14. pp. 1635-1641.
 21. Roy M., Shohamy D., Wager D.T. Ventromedial prefrontal-subcortical systems and the generation of affective meaning. *Trends in Cognitive Sciences*. 2012. Vol. 16, No. 3. pp. 147-156.
 22. Myakotnykh V.S. *Patologiya nervnoy sistemyi u veteranov sovremennyih voennyih konfliktov.* – Ekaterinburg: Izd. UGMA, 2009. 322 p.
 23. Torgashov M.N., Myakotnykh V.S., Pal'cev A.I. *Vozrastnyie aspektyi vyrazhennosti narusheniya lipidnogo obmena i posttravmaticheskogo stressovogo rasstroystva u veteranov sovremennyih boevyih deystviy.* *Uspehi gerontologii*. 2013. Vol. 26, No. 3. pp. 525-532.
 24. Mayer E.A. The neurobiology of stress and gastrointestinal disease. *Gut*. 2000. Vol. 47, No. 6. pp. 861-869.
 25. Gusev E.I., Skvorcova V.I. *Ishemiya golovnogo mozga.* - M.: Medicina, 2001. 328 p.
 26. Charles E., Gafand L., Ducrocq F., Clement J.P. Post-traumatic stress disorder in the elderly. *Psychol. Neuropsychiatr. Vieil.* 2005. Vol. 3, No. 4. pp. 291-300.
 27. Fulco C., Liverman C.T., Sox H.C. et al. *Gulf War and Health: Vol. 6. Physiologic and Psychosocial Effects of Deployment-Related Stress.* – Washington: The national academies press, 2008. 339 p.

Авторы:

Торгашов Михаил Николаевич
соискатель – докторант кафедры гериатрии, кандидат
медицинских наук

Мякотных Виктор Степанович
заведующий кафедрой гериатрии Уральского государ-
ственного медицинского университета, профессор,
доктор медицинских наук

ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский
университет, кафедра гериатрии
Российская Федерация, 620036, Екатеринбург, ул. Со-
болева, 25, Свердловский областной клинический
психоневрологический госпиталь для ветеранов войн,
кафедра гериатрии.
vmaykotnykh@yandex.ru

Authors:

Torgashov Mikhail N.
Myakotnykh Viktor S.
Ural state medical University, Department of geriatric.
Russia, 620036 Ekaterinburg, Soboleva Street, 25
vmaykotnykh@yandex.ru

Дата поступления – 24.05.2016

Received – 24.05.2016

Образец цитирования:

Торгашов М.Н., Мякотных В.С. Некоторые патогенети-
ческие механизмы развития стресс-индуцированной
патологии. *Вестник уральской медицинской академи-
ческой науки*. 2016. №2, с. 64-74, DOI: 10.22138/2500-
0918-2016-14-2-64-74

For citation:

Torgashov M.N., Myakotnykh V.S. Some Pathogenetic
Mechanisms of Stress-Induced Pathology [Nekotorye
patogeneticheskie mekhanizmy razvitija stress-
indutsirovannoj patologii] *Vestnik uralskoi meditsinskoi
akademicheskoi nauki – Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki*.
2016, no. 2, pp. 64-74. DOI: 10.22138/2500-0918-2016-
14-2-64-74 [In Russ.]