

УДК 616.831-008-07-039.77

DOI: 10.22141/2224-0586.6.85.2017.111607

Серіков К.В.

Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти
Міністерства охорони здоров'я України», м. Запоріжжя, Україна

Зміни показників стрес-лімітуючої системи у хворих із геморагічним інсультом на стадіях розвитку загального адаптаційного синдрому під час проведення інтенсивної терапії

Резюме. *Актуальність.* У хворих із геморагічним інсультом внаслідок паренхіматозного або суб-арахноїдального крововиливу активуються стрес-лімітуючі механізми, що забезпечують організму хворих стійкість до стресової дії на стадіях загального адаптаційного синдрому. **Мета.** Вивчення динаміки показників серотонінергічної і нітроксидергічної стрес-лімітуючих систем на стадіях розвитку загального адаптаційного синдрому у хворих із геморагічним інсультом під час проведення інтенсивної терапії. **Матеріали та методи.** Дослідження проведено 16 критичним хворим із геморагічним інсультом (середній вік — $69,4 \pm 1,9$ року) в умовах відділення нейрореанімації Комунальної установи «6-та міська клінічна лікарня» (м. Запоріжжя, Україна). Серед них чоловіків було 7 (43,75 %), середній вік становив $69,9 \pm 2,8$ року; жінок — 9 (56,25 %), середній вік — $69,1 \pm 2,8$ року. Контрольна група представлена 12 добровольцями (середній вік — $37,5 \pm 2,7$ року), серед них: чоловіків — 6 (50,0 %), середній вік — $33,4 \pm 3,8$ року; жінок — 6 (50,0 %), середній вік — $42,8 \pm 3,6$ року. **Результати.** Тяжкість геморагічного інсульту оцінювали за шкалою National Institutes of Health Stroke Scale, що відповідало тяжкому мозковому інсульту (1-ша доба — $15,7 \pm 1,1$ бала; 2-га доба — $15,6 \pm 1,2$ бала; 3-тя доба — $16,4 \pm 0,5$ бала). При оцінці вираженості неврологічного дефіциту на 3-тю добу після госпіталізації на тлі інтенсивної терапії виявлено значущу позитивну динаміку у 8 пацієнтів. У 4 хворих позитивної динаміки на фоні інтенсивної терапії не відзначалося. Четверо пацієнтів померли на 3-тю добу після госпіталізації (3 чоловіки і 1 жінка), смертність становила 25,0 % від числа усіх госпіталізованих. **Висновки.** Інтенсивна терапія у хворих із геморагічним інсультом перешкоджає розвитку дислокаційного синдрому. Зменшення показників серотонінергічної системи характеризує ефективність церебротекторної терапії. Збільшення показників нітроксидергічної стрес-лімітуючої системи вказує про необхідність подальшого застосування судинної терапії.

Ключові слова: стрес-лімітуюча система; серотонінергічна система; нітроксидергічна система; загальний адаптаційний синдром; геморагічний інсульт; інтенсивна терапія

Вступ

У структурі мозкового інсульту (МІ) геморагічний інсульт є найбільш руйнівним типом інсульту, що призводить до смерті та тяжкої інвалідизації. Частота геморагічного інсульту варіює від 10 до 20 випадків на 100 000 населення, частіше він спостерігається у чоловіків, але летальність вище у жінок. Співвідношення геморагічних інсультів до ішемічних в Україні становить від 1 : 4 до 1 : 3,

у той час як у розвинутих країнах світу — від 1 : 7 до 1 : 4 [1].

Летальність при геморагічному інсульті коливається від 25 % в осіб, які не потребують штучної вентиляції легенів (ШВЛ), до 70–80 % в осіб, які перебувають на ШВЛ. Смертність протягом 30 днів після геморагічного інсульту становить від 30 до 55 %, при цьому майже половина хворих помирає в гострому періоді, переважно протягом перших 48 годин [2].

© «Медицина невідкладних станів», 2017

© Видавець Заславський О.Ю., 2017

© «Emergency Medicine», 2017

© Publisher Zaslavsky O.Yu., 2017

Для кореспонденції: Серіков Костянтин Вікторович, кандидат медичних наук, доцент кафедри медицини невідкладних станів, Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», бульв. Вінтера, 20, м. Запоріжжя, 69096, Україна; факс: (061) 275-22-51; e-mail: serikov@ua.fm

For correspondence: Konstantin Serikov, PhD, Associate Professor at the Department of emergency medicine, State Institution "Zaporizhia Medical Academy of Post-Graduate Education of Ministry of Health of Ukraine", Vintera boulevard, 20, Zaporizhzhia, 69096, Ukraine; fax: (061) 275-22-51; e-mail: serikov@ua.fm

Смерть хворих від геморагічного інсульту спричинена як первинними церебральними факторами (прямим ушкодженням головного мозку), так і вторинними (ангіоспазм, набряк головного мозку та його дислокація), а також екстрацеребральними ускладненнями (легеневі, серцево-судинні, тромбоемболічні, септичні) [3]. Першими проявами поза мозкових ускладнень є дисфункція та подальша недостатність певних органів і систем [4]. Для їх діагностики розроблені різноманітні шкали (системи) оцінки тяжкості стану хворих, які істотним чином впливають на вибір методів лікування. Розробка таких систем передбачає ретельний ретроспективний аналіз великої кількості конкретних клінічних спостережень із відомим результатом залежно від проведення певних лікувальних заходів [5].

Проте інтенсивна терапія може вважатися ефективною, якщо під час її проведення буде досягнута стійка стадія резистентності (адаптації) загального адаптаційного синдрому вже на 3-тю добу захворювання. Тривалість урівноваження структурних ушкоджень розгортанням загального адаптаційного синдрому при проведенні інтенсивної терапії може бути мінімізована 54 годинами: 6 годин адаптаційної стабілізації внутрішньоклітинних структур для підготовки до регенерації і 48-годинний оптимальний період 2-клітинних циклів [6].

У хворих із геморагічним інсультом внаслідок паренхіматозного або субарахноїдального крововиливу активуються стрес-лімітуючі механізми, що забезпечують організму хворих стійкість до стресової дії на стадіях загального адаптаційного синдрому (табл. 1).

До стрес-лімітуючих систем належать системи, що обмежують стресову реакцію й забезпечують її адаптивний механізм у відновленні біологічної стійкості організму [7].

Активация центральних регуляторних механізмів є однією з важливих реакцій адаптації до стресової дії, що гальмує вихід рилізінг-факторів і, як наслідок, вихід катехоламінів і глюкокортикоїдів. Реалізуються ці механізми через утворення в головному мозку таких медіаторів, як гамма-аміномасляна кислота, дофамін, серотонін, гліцин, опіюїдні пептиди та ін. [8]. Саме ці системи обмежують стресову реакцію і відіграють роль в адаптації біологічної стійкості організму до ушкоджуючих факторів [9, 10].

До периферичних стрес-лімітуючих механізмів належать простагландинова, антиоксидантна системи і система захисних стрес-білків теплового шоку [7, 9].

Мета дослідження: вивчення динаміки показників серотонінергічної і нітросидергічної стрес-лімітуючих систем на стадіях розвитку загального адаптаційного синдрому у хворих із геморагічним інсультом під час проведення інтенсивної терапії.

Матеріали та методи

Дослідження проведено 16 критичним хворим із геморагічним інсультом (середній вік — $69,4 \pm 1,9$ року) в умовах відділення нейрореанімації Комунальної установи «6-та міська клінічна лікарня» (м. Запоріжжя, Україна). Серед них чоловіків було 7 (43,75 %), середній вік становив $69,9 \pm 2,8$ року; жінок — 9 (56,25 %), середній вік — $69,1 \pm 2,8$ року.

Контрольна група представлена 12 добровольцями (середній вік — $37,5 \pm 2,7$ року), серед них: чоловіків — 6 (50,0 %), середній вік — $33,4 \pm 3,8$ року; жінок — 6 (50,0 %), середній вік — $42,8 \pm 3,6$ року.

Тяжкість геморагічного інсульту оцінювали за шкалою інсульту Національних інститутів здоров'я США (National Institutes of Health Stroke Scale — NIHSS) [2], оцінка відповідала тяжкому мозковому інсульту (1-ша доба — $15,7 \pm 1,1$ бала; 2-га доба — $15,6 \pm 1,2$ бала; 3-тя доба — $16,4 \pm 0,5$ бала). Вірогідних відмінностей за ступенем тяжкості геморагічного інсульту між чоловіками та жінками не виявлено.

При оцінці вираженості неврологічного дефіциту на 3-тю добу після госпіталізації на тлі інтенсивної терапії виявлена значуща позитивна динаміка у 8 пацієнтів. У 4 хворих позитивної динаміки на фоні інтенсивної терапії не відзначалося. Четверо пацієнтів померли на 3-тю добу після госпіталізації (3 чоловіки і 1 жінка), смертність становила 25,0 % від числа всіх госпіталізованих.

Результати

Згідно з табл. 2, на тлі інтенсивної терапії рівень серотоніну був у межах нормальних значень, але починаючи з 1-ї доби перебування хворих у відділенні нейрореанімації відзначалося зменшення концентрації серотоніну внаслідок ефективної церебропротекції в комплексі інтенсивної терапії.

Таблиця 1. Стадії загального адаптаційного синдрому

1-ша стадія (тривоги, мобілізації)	2-га стадія (резистентності, адаптації)	3-тя стадія (виснаження)
<ul style="list-style-type: none"> — Продовжується від 6 до 48 годин і складається із фаз шоку та протишоку. — В організмі хворих спостерігаються зміни, характерні для першого контакту зі стресором. — Біологічна стійкість організму зменшена, і якщо стресор досить сильний, може розвинутися біологічна неспроможність 	<ul style="list-style-type: none"> — Біологічна стійкість організму хворих до стресових впливів підвищена. — Стадія резистентності розвивається, якщо вплив стресора сумірний з адаптацією. — Ознаки, характерні для реакції тривоги, зникають, а біологічна стійкість організму до стресових впливів підвищується 	<ul style="list-style-type: none"> — Після довготривалої дії стресора на організм хворих адаптаційні механізми виснажуються. — Знову з'являються ознаки реакції тривоги, які мають необоротний характер, що призводить до загибелі організму

Таблиця 2. Зміни показників серотонінергічної стрес-лімітуючої системи та нітросидергічної стрес-лімітуючої системи у хворих із геморагічним інсультом

Показник, одиниці вимірювання	Контрольна група	Відділення нейрореанімації		
		Доба		
		1-ша	2-га	3-тя
Серотонін, $\text{кмоль} \times \text{л}^{-1}$ (границі норми 0,02–2,00 $\text{мкмоль} \times \text{л}^{-1}$)	0,27 ± 0,02	0,26 ± 0,03	0,25 ± 0,04	0,25 ± 0,05
NO_2 , $\text{кмоль} \times \text{л}^{-1}$ (границі норми 1,5–25,0 $\text{мкмоль} \times \text{л}^{-1}$)	5,55 ± 0,36	7,28 ± 0,83*	6,43 ± 0,93	6,95 ± 1,19
NO_3 , $\text{кмоль} \times \text{л}^{-1}$ (границі норми 7,5–70,0 $\text{мкмоль} \times \text{л}^{-1}$)	12,21 ± 0,82	11,59 ± 1,99	15,15 ± 2,79	17,87 ± 3,28
$\text{NO}_2 + \text{NO}_3$, $\text{кмоль} \times \text{л}^{-1}$ (границі норми 9,0–95,0 $\text{мкмоль} \times \text{л}^{-1}$)	17,76 ± 1,01	18,88 ± 1,83	21,57 ± 2,94	24,82 ± 2,91*

Примітка: * — $p < 0,05$ порівняно з вихідними значеннями.

Показники нітросидергічної стрес-лімітуючої системи за винятком NO_3 ($\text{кмоль} \times \text{л}^{-1}$) були вищі, ніж значення контрольної групи, хоча знаходились у рамках рівня норми. Починаючи з 2-ї доби відзначалося подальше збільшення показників нітросидергічної системи (NO_3 , $\text{кмоль} \times \text{л}^{-1}$ і $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$, $\text{кмоль} \times \text{л}^{-1}$), що мало статистично вірогідний характер ($p < 0,05$) і характеризувалося активацією функції нітросидергічної стрес-лімітуючої системи, а також подальшим розвитком стадії резистентності загального адаптаційного синдрому.

Інтенсивна терапія застосовувалася згідно з Уніфікованим клінічним протоколом екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Геморагічний інсульт» (наказ Міністерства охорони здоров'я України від 17.04.2014 № 275) та складалася з такого алгоритму:

1. Контроль вітальних функцій.
2. Забезпечення адекватного газообміну [11].
3. Оцінка тяжкості геморагічного інсульту [12].
4. Діагностичні заходи.
5. Інфузійна терапія.
6. Корекція гемодинаміки (корекція гіпертензії або гіпотензії).
7. Гемостатична терапія.
8. Корекція гіпертермії.
9. Антибактеріальна терапія.
10. Підтримка нормоглікемії (корекція гіперглікемії або гіпоглікемії) [13].
11. Корекція внутрішньочерепної гіпертензії [18].
12. Протисудомна терапія.
13. Нейрохірургічне лікування (за показаннями).
14. Зондове ентеральне харчування [14].
15. Контроль порушень коагуляційних властивостей крові.

Обговорення

Під впливом стресу посилюється утворення серотоніну в гіпоталамусі, блакитній плямі та в областях, тісно пов'язаних із лімбічною системою [15]. При цьому серотонін, як і опіодні пептиди, гальмує адренергічні ефекти і справляє модулюючий ефект щодо болю [16].

Нітросидергічна система бере участь у регуляції стресової реакції, перешкоджаючи її надмірній активації, чинячи дію як на її центральні, так і на периферичні ланки [17]. Встановлено, що при стресах, викликаних дією різних чинників, має місце збільшення синтезу оксиду азоту (NO), який здатний обмежувати викид гіпофізарних стрес-гормонів, блокувати викид катехоламінів із надниркових залоз і симпатичних нервових закінчень. Крім того, за участю NO-залежних механізмів відбувається реалізація деяких периферичних стрес-лімітуючих механізмів.

NO здатний обмежувати ушкодження при стрес-реакції шляхом пригнічення вільнорадикального окислення за рахунок підвищення активності антиоксидантних ферментів і посилення експресії генів, що їх кодують. Крім того, NO сам має антиоксидантні властивості, він активує синтез цитопротекторних білків теплового шоку, або стрес-білків, які є важливою системою захисту клітин від стресових ушкоджень. NO разом із простагландінами групи E і простагліном попереджає адгезію й агрегацію тромбоцитів [16, 17].

Висновки

1. Інтенсивна терапія у хворих із геморагічним інсультом перешкоджає розвитку дислокаційного синдрому і не вимагає нейрохірургічної корекції.

2. Зменшення показників серотонінергічної стрес-лімітуючої системи характеризує ефективність церебропротекторного компонента інтенсивної терапії.

3. Збільшення показників нітросидергічної стрес-лімітуючої системи вказує на необхідність подальшого застосування судинопротекторного компонента інтенсивної терапії.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Зозуля А.І. Сучасні можливості хірургічного лікування судинної патології головного мозку // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. — 2014. — № 23(1). — С. 34-44.

2. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Геморагічний інсульт (внутрішньомозкова гематома, аневризмальний субарахноїдальний крововилив)» // *Новости медицины и фармации (Неврология)*. — 2013. — № 469. — С. 15-50.
3. Каменська О.І., Чепкії Л.П., Цімейко О.А. Вплив доопераційних церебральних та екстрацеребральних чинників на летальність при хірургічному лікуванні геморагічного інсульту // *Український нейрохірургічний журнал*. — 2012. — № 1. — С. 43-48.
4. Чаленко В.В. Классификация острых нарушений функций органов и систем при синдроме полиорганной недостаточности // *Анестезиология и реаниматология*. — 1998. — № 2. — С. 25-29.
5. Александрович Ю.С., Гордеев В.И. Оценочные и прогностические шкалы в медицине критических состояний. — СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2010. — 248 с.
6. Колесник Ю.М., Туманский В.А., Шифрин Г.А. Основы врачебной компетентности. — Запорожье: Дикое Поле, 2013. — 374 с.
7. Берсудский С.О. Избранные лекции по патофизиологии. — Саратов: Изд-во СГМУ, 2004. — 304 с.
8. Беленичев И.Ф., Черный В.И., Нагорная Е.А. Нейропротекция и нейропластичность. — К.: Логос, 2015. — 512 с.
9. Порядин Г.В., Зеличенко Л.И. Стресс и патология: Методическое пособие. — М., 2009. — 24 с.
10. Смирнова Л.М. — Биоэнергетическая недостаточность анестезиологического обеспечения // *Біль, знеболювання і інтенсивна терапія*. — 2016. — № 4. — С. 59-65.
11. Серіков К.В., Голдовський Б.М., Смирнова Л.М., Шифрін Г.А. Спосіб корекції альвеолярної вентиляції у хворих на мозковий інсульт під час проведення штучної вентиляції легень // *Перелік наукової продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я*. — Вип. 1. — К., 2015. — С. 44-45.
12. Серіков К.В., Голдовський Б.М., Смирнова Л.М., Шифрін Г.А. Спосіб визначення ступеня церебральної ішемії у хворих з внутрішньомозковим крововиливом // *Перелік наукової продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я*. — Вип. 1. — К., 2015. — С. 41-43.
13. Шлапак І.П., Галушко О.А. Цукровий діабет: погляд з позиції лікаря-анестезіолога. — К.: Книга-плюс, 2010. — 160 с.
14. Серіков К.В., Голдовський Б.М., Смирнова Л.М., Шифрін Г.А. Спосіб визначення потреби в енергетичному забезпеченні у хворих на мозковий інсульт, що потребують ентерального живлення // *Перелік наукової продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я*. — Вип. 1. — К., 2015. — С. 40-41.
15. Порядин Г.В. Патолофізіологія — курс лекцій: Учебное пособие. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 592 с.
16. Чеснокова Н.П., Моррисон В.В., Бриль Г.Е. Общая патология: Учебное пособие. — Саратов: Изд-во СМУ, 2002. — 263 с.
17. Манухина Е.Б., Дауни Г.Ф., Маллет Р.Т. Депо оксида азота (NO) и его адаптивная роль в сердечно-сосудистой системе. Патогенез. — 2012. — Т. 10, № 2. — С. 19-27.
18. Zander R. Intracranial pressure and hypotonic infusion solutions // *Anaesthetist*. — 2009. — Vol. 58(4). — P. 405-409.

Отримано 10.06.2017 ■

Сериков К.В.

Государственное учреждение «Запорожская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения Украины», г. Запорожье, Украина

Изменение показателей стресс-лимитирующей системы у больных с геморрагическим инсультом на стадиях развития общего адаптационного синдрома во время проведения интенсивной терапии

Резюме. *Актуальность.* У больных с геморрагическим инсультом вследствие паренхиматозного или субарахноидального кровоизлияния активируются стресс-лимитирующие механизмы, обеспечивающие организму больных устойчивость к стрессорному воздействию на стадиях общего адаптационного синдрома. *Цель.* Изучение динамики показателей серотонинергической и нитроксидаергической систем на стадиях развития общего адаптационного синдрома у больных с геморрагическим инсультом во время проведения интенсивной терапии. *Материалы и методы.* Исследование проведено 16 больным с геморрагическим инсультом (средний возраст — 69,4 ± 1,9 года) в условиях отделения нейрореанимации Коммунального учреждения «6-я городская клиническая больница» (г. Запорожье, Украина). Среди них: мужчин — 7 (43,75 %), средний возраст — 69,9 ± 2,8 года; женщин — 9 (56,25 %), средний возраст — 69,1 ± 2,8 года. Контрольная группа представлена 12 добровольцами (средний возраст — 37,5 ± 2,7 года), среди них: мужчин — 6 (50,0 %), средний воз-

раст — 33,4 ± 3,8 года; женщин — 6 (50,0 %), средний возраст — 42,8 ± 3,6 года. Четверо пациентов умерли на 3-и сутки после госпитализации (3 мужчин и 1 женщина), смертность составила 25,0 % от числа всех госпитализированных. Результаты. Тяжесть геморрагического инсульта, оцениваемая по шкале National Institutes of Health Stroke Scale, соответствовала тяжелому мозговому инсульту (1-е сутки — 15,7 ± 1,1 балла; 2-е сутки — 15,6 ± 1,2 балла; 3-е сутки — 16,4 ± 0,5 балла). *Выводы.* Проводимая интенсивная терапия препятствует развитию дислокационного синдрома у больных с геморрагическим инсультом. Уменьшение показателей серотонинергической системы характеризует эффективность церебропротекторной терапии. Увеличение показателей нитроксидаергической системы указывает на необходимость дальнейшего применения сосудистой терапии. **Ключевые слова:** стресс-лимитирующая система; серотонинергическая система; нитроксидаергическая система; общий адаптационный синдром; геморрагический инсульт; интенсивная терапия

K. V. Serikov

State Institution "Zaporizhia Medical Academy of Postgraduate Education of Ministry of Health of Ukraine",
Zaporizhzhia, Ukraine

Changes of the stress-limiting system indicators in patients with hemorrhagic stroke at the stages of the general adaptation syndrome development during intensive therapy

Abstract. Background. In patients with hemorrhagic stroke, due to parenchymal or subarachnoid hemorrhage, stress-limiting mechanisms are activated, which provide patients' body with resistance to stress at the stages of the general adaptation syndrome. Objective: to study the dynamics of the parameters of serotonergic and nitroxidergic systems at the stages of the general adaptation syndrome development in patients with hemorrhagic stroke during intensive therapy. **Materials and methods.** In the neurointensive care unit of the Clinical Hospital N 6 (Zaporizhzhia, Ukrainian), the examination of 16 patients with hemorrhagic stroke (average age 69.4 ± 1.9 years) was performed: 7 males (43.75 %) and 9 females (56.25 %) with the average age of 69.9 ± 2.8 years and 69.1 ± 2.8 years, respectively. The control group was represented by 12 volunteers (average age 37.5 ± 2.7 years): 6 males (50.0 %) (average age 33.4 ± 3.8 years); 6 females (50.0 %) with the average age of 42.8 ± 3.6 years. Four

patients have died within 3 days after admission (3 men and 1 woman), the mortality rate was 25.0 % among all hospitalized persons. **Results.** The severity of hemorrhagic stroke assessed on the National Institutes of Health Stroke Scale corresponded to a severe cerebral stroke (day 1 — 15.7 ± 1.1 points, day 2 — 15.6 ± 1.2 points, day 3 — 16.4 ± 0.5 points). **Conclusions.** Intensive therapy of patients with hemorrhagic stroke inhibits the development of dislocation syndrome and do not require neurosurgical correction. Reducing the serotonergic stress-limiting system's performance characterizes the effectiveness of the cerebroprotective component of intensive care. An increase in the indexes of nitroxidergic stress-limiting system indicates the need for further use of the vasoprotective component of intensive care. **Keywords:** stress-limiting system; serotonergic system; nitroxidergic system; general adaptation syndrome; hemorrhagic stroke; intensive therapy