

ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИЯ ОСЛАБЛЯЕТ ВЫРАЖЕННОСТЬ СТРЕССА И ПОВЫШАЕТ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОК С НЕДЕРЖАНИЕМ МОЧИ ПРИ НАПРЯЖЕНИИ

Тлехатук З.И., Сутягина В.М., Казанчи Д.Н., Быстров Н.О., Цымбалов О.В.

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар,
e-mail: janettakazanchi@yandex.ru

Цель работы – оценить выраженность гиперактивации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы путем измерения концентрации кортизола крови и воздействие транскраниальной электростимуляции на данную концентрацию и клиническую динамику проявлений заболевания, негативно влияющих на качество жизни у пациенток с недержанием мочи при напряжении. Материалы и методы исследования. Все участницы исследования, разделенные на группу сравнения (n = 10) и группу транскраниальной электростимуляции (n = 10), получали современное стандартное лечение, а участницы из группы транскраниальной электростимуляции также дополнительно получали 60 сеансов данной процедуры: по 2 сеанса в день в течение 30 дней. Концентрация кортизола и показатели анкеты Incontinence Impact Questionnaire изучались до и после лечения. Результаты и их обсуждение. До лечения концентрация кортизола и показатели анкеты Incontinence Impact Questionnaire статистически значимо не отличались в обеих группах. Уровень кортизола в обеих группах почти шестикратно превышал показатель добровольцев – здоровых женщин того же возраста. Это отражает интенсивность чрезмерной активации гипоталамо-гипофизарной оси у пациенток с хроническим психоэмоциональным стрессом, индуцируемым недержанием. К 30 дню изучаемые показатели снизились как в группе сравнения, так и в группе транскраниальной электростимуляции. Но во второй из них наблюдалась статистически значимо более выраженная нормализация концентрации кортизола и показателей анкеты «Incontinence Impact Questionnaire». Заключение. Транскраниальная электростимуляция оказывает дополнительный стресс-лимитирующий эффект и воздействует на клинические проявления заболевания, сопряженные с качеством жизни пациенток. Данные два эффекта могут быть патогенетически связаны, так как снижение аллостатической нагрузки благоприятно отражается на разных органах и системах, в том числе на регулирующих центрах и исполнительных органах, обеспечивающих мочеиспускание.

Ключевые слова: недержание мочи при напряжении, транскраниальная электростимуляция, стресс-лимитирующий эффект, психоэмоциональный стресс, кортизол

TRANSCRANIAL ELECTRICAL STIMULATION ALLEVIATES STRESS AND IMPROVES QUALITY OF LIFE FOR PATIENTS WITH URINARY INCONTINENCE

Tlekhatuk Z.I., Sutyagina V.M., Kazanchi D.N., Bystrov N.O., Tsymbalov O.V.

Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnodar,
e-mail: janettakazanchi@yandex.ru

The purpose of the work was to evaluate the hyperactivation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by measuring blood cortisol concentration and the effect of transcranial electrical stimulation on this concentration and clinical dynamics of disease manifestations negatively affecting quality of life in female patients with urinary stress incontinence. Materials and methods of research. All participants, divided into the control group (n = 10) and the transcranial electrostimulation group (n = 10), received standard treatment, and the participants of the transcranial electrostimulation group additionally received 60 sessions of this procedure: 2 sessions per day for 30 days. Cortisol concentrations and Incontinence Impact Questionnaire scores were assessed before and after treatment. Results and their discussion. Before treatment, cortisol concentrations and the questionnaire scores were not significantly different in both groups. Cortisol levels were almost six times higher in both groups than in healthy female of the same age. This reflects the hyperactivation of the hypothalamic-pituitary axis in patients with incontinence-induced chronic psycho-emotional stress. On the 30th day, the parameters studied decreased significantly both in the control group and in the transcranial electrostimulation group. However, in the latter group there was a statistically significant more pronounced normalization of cortisol concentration and the questionnaire scores. Conclusion. Transcranial electrostimulation has an additional stress-limiting effect and affects clinical manifestations of the disease related to the quality of life of female patients. These two effects may be pathogenetically related, since the reduction of allostatic load has a beneficial effect on various organs and systems, including regulatory centers and executive organs providing urination.

Keywords: stress urinary incontinence, transcranial electrostimulation, stress-limiting effect, psycho-emotional stress, cortisol

Введение

Недержание мочи при напряжении у женщин требует продолжения поиска методов патогенетического воздействия на само заболевание и на сопряженные с ним осложнения [1–3]. Среди этих осложнений, возможно, наибольшую опасность в прогностическом плане таит в себе хронический психоэмоциональный стресс, индуцируемый негативными эмоциональными переживаниями пациенток [2, 3]. Обсервационные работы показывают связь недержания мочи при напряжении и стресс-ассоциированных патологий (в частности, тревоги и депрессии) [1]. Более того, предполагается и наличие противоположно направленного эффекта – усугубления ряда патогенетических механизмов недержания стрессом. Медиаторы стресса, выделяемые гиперактивированными стресс-реализующими системами (в частности, кортизол, продуцируемый гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой (ГГНС)), оказывают губительное влияние едва ли не на все системы организма, резко потенцируя патогенные механизмы сердечно-сосудистых, эндокринных, желудочно-кишечных и прочих заболеваний. Среди мишеней этих гормонов находятся также нервные центры, проводящие пути и исполнительные органы, обеспечивающие мочеиспускание. Работа всех данных структур нарушается при длительном воздействии медиаторов стресса [2, 3].

Таким образом, стресс-лимитирующие компоненты должны быть включены в комплексное лечение недержания мочи при напряжении (что, впрочем, актуально и для других типов недержания мочи). Данные мероприятия потенциально могут преследовать две цели: благоприятное воздействие на патогенез собственно недержания и снижение негативного бремени стресса на остальные системы организма (что потенциально должно улучшить долгосрочные прогнозы пациенток).

В предшествующих работах было показано, что транскраниальная электростимуляция (ТЭС-терапия) обладает антистрессорным потенциалом, так как активизирует эндогенную выработку бета-эндорфина, дофамина, серотонина [4–6]. С этим, как считается, связаны разнообразные плейотропные эффекты данного метода. Важно, что среди них есть и те, что потенциально могут повлиять на механизмы собственно недержания (в дополнение к антистрессорному эффекту), а именно: ингибирование висцеральной гиперчувствительности исполнительных органов мочеполовой системы, ингибирование воспаления, модуляция работы центров мочеиспускания и др. [2]. Таким образом, добавление ТЭС-терапии к стандартному лечению недержания мочи при напряжении может быть изучено в двух

взаимосвязанных аспектах – оценки выраженности стресс-лимитирующего эффекта и клинических проявлений собственно заболевания.

Цель исследования – оценить выраженность гиперактивации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы путем измерения концентрации кортизола крови и воздействие транскраниальной электростимуляции на данную концентрацию и клиническую динамику проявлений заболевания, негативно влияющих на качество жизни у пациенток с недержанием мочи при напряжении.

Материалы и методы исследования

Работа выполнялась в Кубанском государственном медицинском университете и городской поликлинике № 12 г. Краснодара в апреле и мае 2024 г.

Пациентки (n = 20) в возрасте от 40 до 50 лет с недержанием мочи при напряжении, давшие добровольное информированное согласие, были включены в исследование. Не включались пациентки с органическими тазовыми аномалиями, тяжелыми кардиологическими и эндокринными нозологиями и показаниями к оперативному вмешательству для лечения недержания. Также в работе добровольно и информированно участвовали женщины-добровольцы (n = 5) того же возраста без недержания мочи при напряжении, тяжелых кардиологических и эндокринных нозологий.

Были сформированы 2 группы пациенток: первая из них (n = 10) получала только стандартную медикаментозную терапию заболевания – это группа сравнения. Другая группа (n = 10) помимо аналогичного стандартного лечения получала транскраниальную электростимуляцию – это группа ТЭС-терапии. Параметры этой терапии описаны в таблице.

Параметры транскраниальной стимуляции

Параметр	Описание
Длительность терапии	30 суток
Общее количество сеансов	60 сеансов
Частота сеансов	2 сеанса в сутки
Длительность одного сеанса	Для 1-го сеанса: 15 минут; для остальных сеансов: 45 минут
Положение электродов	Фронтально-мастоидальное
Режим	Биполярный импульсный
Длительность импульса	$3,75 \pm 0,25$ мс
Сила тока	До 3мА

Оценка активации ГГНС производилась посредством измерения концентрации кортизола крови у всех пациенток в одно время суток. Динамика этого показателя оценивалась в двух временных точках: до начала лечения и на 30 день лечения. У здоровых добровольцев производилась однократная оценка в то же время суток. Концентрация кортизола оценивалась при помощи хемилюминесцентного иммуноферментного анализа.

Оценка выраженности клинических проявлений, оказывающих влияние на качество жизни пациенток, производилась посредством анкеты ИК-7 (Incontinence Impact Questionnaire).

Динамика данного показателя также оценивалась дважды в тех же временных точках.

Для анализа данных статистическим методом применялись среда R (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, версия 4.3.2) и ресурс SRPlot (<https://www.bioinformatics.com.cn/srplot>) [7]. Приводимые ниже данные описаны как медиана, 25-й и 75-й квартили (Me(Q1–Q3)). Метод Бруннера – Мюнцеля применялся для сравнения групп. Дельта Клиффа с 95 % доверительным интервалом (ДИ) применялась для выражения размера эффекта [8]. Отличия принимались в качестве значимых статистически, если p было равно или не превышало 0,05.

Независимый этический комитет при Кубанском государственном медицинском университете одобрил протокол исследования (протокол № 66 от 28.09.2018).

Результаты исследования и их обсуждение

Показатели до лечения представлены на рис. 1. Как можно видеть, концентрация кортизола до начала лечения в обеих группах была сопоставима: 600,25 (574,4–651,5) нмоль/л в группе сравнения и 592,65 (579,1–688,4) нмоль/л в группе ТЭС-терапии ($p = 0,89$, дельта Клиффа составила -0,04 (95 % ДИ от -0,49 до 0,43)). В обеих группах уровень кортизола почти в 6 раз превышал показатель здоровых добровольцев (100,5 (81,2–153,6) нмоль/л). Это свидетельствует о чрезмерной активации ГГНС – одной из ключевых стресс-реализующих систем. Данная находка не является неожиданной, ведь недержание мочи (любого типа) представляет собой мощный и длительно действующий стрессор, модифицирующий качество жизни пациенток. Хронический психоэмоциональный стресс негативно воздействует на самые разные органы и системы и является фактором риска смертельно опасных заболеваний (в первую очередь сердечно-сосудистых). Кроме того, накапливаются данные о патогенетической взаимосвязи стресса и недержания мочи (разных типов). Медиаторы стресса воздействуют на нервную систему (включая центры регуляции мочеиспускания) и на периферические исполнительные органы [2, 3]. Таким образом, хронический психоэмоциональный стресс, во-первых, грозит развитием опасных заболеваний и, во-вторых, модифицирует патогенез недержания мочи.

Количество баллов по анкете PQ-7 (рис. 1) составило 20 (18–21) как в группе сравнения, так и в группе ТЭС-терапии ($p = 0,88$, дельта Клиффа: $-0,04$ (95 % ДИ от $-0,51$ до $0,45$)). Таким образом, клинические проявления заболевания до лечения были выражены и негативно влияли на качество жизни пациенток.

После 30 дней лечения концентрация кортизола в группе сравнения составила $337,4$ ($300,7–401,5$) нмоль/л, снизившись, таким образом, на $43,8$ % от исходного уровня. Данная концентрация была все еще значительно выше, чем у здоровых добровольцев. Таким образом, на фоне стандартного лечения наблюдается положительная динамика активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, однако следует дополнять стандартное лечение стресс-лимитирующими мероприятиями. В группе ТЭС-терапии данная концентрация составила $283,7$ ($232,5–319,4$) нмоль/л, снизившись на $52,1$ % от исходного уровня, однако не достигала уровня здоровых добровольцев.

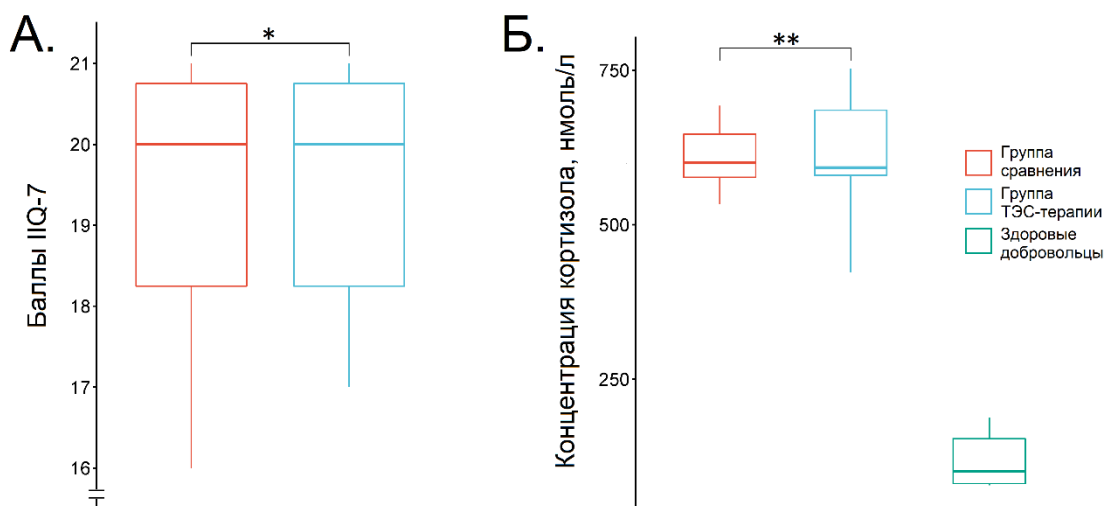


Рис. 1. Изучаемые показатели до начала лечения. А – баллы по анкете PQ-7; Б – концентрация кортизола. * – $p = 0,88$, ** – $p = 0,89$

На рис. 2 представлены изучавшиеся показатели в обеих группах на 30 день лечения. Как можно видеть, ТЭС-терапия обеспечивала более выраженную, чем в группе сравнения, нормализацию концентрации кортизола (на $15,9$ % ($p = 0,003$, дельта Клиффа составила $0,66$ (95 % ДИ от $0,16$ до $0,89$))). Это показывает дополнительный стресс-лимитирующий эффект, которым обладает транскраниальная электростимуляция. Стресс-лимитирующий и смежные с ним плеiotропные эффекты ТЭС-терапии были изучены в животном эксперименте и в клинических работах, посвященных другим медико-биологическим проблемам [5, 9, 10]. Данный эффект предположительно связан с активацией антиноцицептивных и антистрессорных регионов мозга. Среди них опиоидергическая система (активация синтеза

бета-эндорфина в мозге и, возможно, усиление внеозговой продукции данного пептида), серотонинергическая, дофаминергическая [4, 6]. Следует отметить, что названные системы и медиаторы, в первую очередь бета-эндорфин, обладают системными эффектами, выходящими за рамки классических функций нейротрансмиттеров. Так, бета-эндорфин обладает многочисленными дистантными, гормоноподобными эффектами, связанными с его способностью регулировать метаболизм и иммунную систему. Эти же эффекты характерны для ТЭС-терапии, чем отчасти можно объяснить влияние метода на клинические параметры, о которых будет идти речь далее [11, 12].

Количество баллов по анкете PQ-7 в группе сравнения на 30 день (рис. 2) составило 10 (9–11), то есть полноценной коррекции в указанном временном промежутке достигнуть не удавалось. В группе ТЭС-терапии снижение данного показателя было более заметным (4 (3–4)) в сравнении с другой группой ($p < 0,001$, дельта Клиффа: 1 (95 % ДИ от 0,97 до 1)).

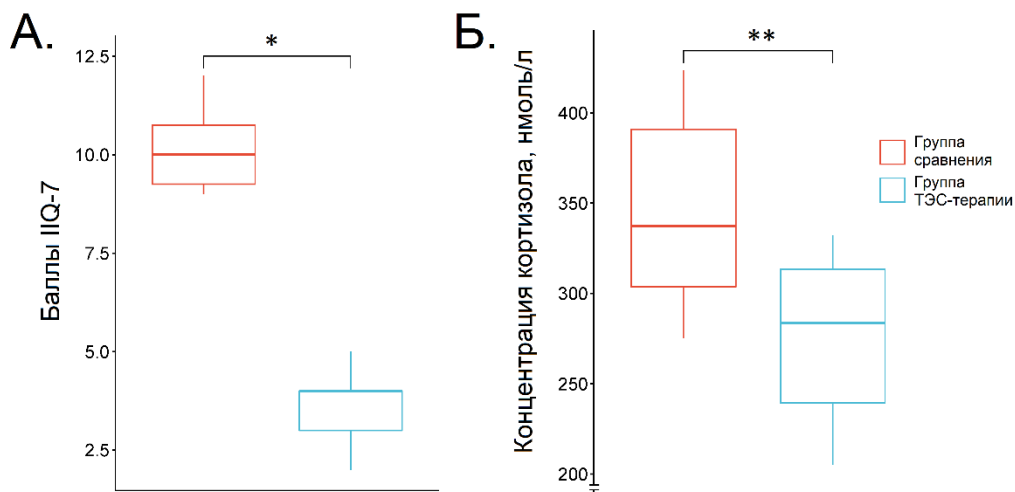


Рис. 2. Изучаемые показатели после 30-дневного лечения. А – баллы по анкете PQ-7; Б – концентрация кортизола. * – $p < 0,001$, ** – $p = 0,003$

По мнению авторов, описанное здесь стресс-лимитирующее воздействие патогенетически связано с нормализацией функций регуляторных и исполнительных структур, участвующих в мочеиспускании. Стресс-реализующие центры нервной системы структурно и функционально тесно связаны с центрами мочеиспускания. Например, нейроны в ядре Баррингтона способны производить (как и гипоталамические центры стресса) кортикотропный рилизинг-гормон (КТРГ) и экспрессируют рецепторы данного гормона, активно стимулируемые при гиперактивации ГГНС [2, 3]. Негативное влияние стресса на мочеиспускание показано в животных экспериментах. Например, ежедневного воздействия аверсивных неизбежных стимулов (прерывистый электрический импульс) в течение 15

минут в день на протяжении 7 дней достаточно для формирования висцеромоторной дисфункции и гиперчувствительности мочевого пузыря [3]. Негативное влияние оказывает и психоэмоциональный стресс, например стресс социального поражения. Введение урокортина (агониста КТРГ-рецептора 2 типа) оказывает аналогичный эффект [2, 3]. Напротив, фармакологическая блокада рецепторов кортикотропного релизинг-гормона смягчает данные последствия [3]. Подобные результаты согласуются с выводами наблюдательных исследований, например, обнаруживающих, ассоциацию между посттравматическим стрессовым расстройством и возникновением недержания [13]. Эти явления объясняются не только воздействием хронического стресса на головной мозг, но также на спинномозговые центры, периферические нервы и исполнительные структуры. Так, например, стресс-индуцируемая гиперсенситизация висцеральных нервов может быть опосредована усилением экспрессии каналов с транзиторным рецепторным потенциалом (TRP), которые рассматриваются в качестве потенциальных мишеней фармакотерапии недержания мочи [3]. Помимо нейронов длительному воздействию гормонов стресса подвергаются эпителиоциты, миоциты, фибробласты, миофибробласты, что ведет к модификации их профиля экспрессии, метаболическим перестройкам и в конечном итоге к дисфункциональному ремоделированию органов [14].

Отдельную важную роль в патогенезе заболевания играет воспаление, связанное со стрессом и гиперсенситизацией многочисленными положительными обратными связями. У животных, подвергнутых комбинированному стрессу в течение 7 дней, обнаруживаются провоспалительные биохимические (усиление продукции цитокинов, фактора роста нервов, нейропептидов, гистамина, миелопероксидазы и т.д.) и гистопатологические изменения стенки мочевого пузыря (стаз, лейкоцитарная инфильтрация, повышение числа и активности тучных клеток, усиление ангиогенеза) [3]. В свою очередь, воспаление стимулирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, замыкая петлю обратной связи. Еще одним важным элементом многокомпонентного патогенеза недержания является дисфункция уробиома, состав и функция которого модифицируются психоэмоциональным стрессом и воспалением. Эти взаимосвязи, в частности, изучены в контексте гиперактивного мочевого пузыря [15].

Таким образом, хронический психоэмоциональный стресс оказывает многообразное негативное воздействие на органы и системы. Это явление нельзя считать исключительно последствием недержания, напротив, стресс сам становится важным звеном патогенеза заболевания, замыкая петлю положительной обратной связи и препятствуя полноценному лечению.

Заключение

У пациенток с недержанием мочи при напряжении наблюдалась гиперактивация стресс-реализующей гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, что отражалось в почти шестикратном увеличении концентрации кортизола крови по сравнению с добровольцами – здоровыми женщинами. Транскраниальная электростимуляция в комбинации со стандартным лечением более выражено, чем только стандартная терапия, воздействовала на концентрацию кортизола крови и на клинические параметры, оказывающие влияние на качество жизни у пациенток с недержанием мочи при напряжении. Этот результат свидетельствует, во-первых, о целесообразности включения стресс-лимитирующих мероприятий (например, психотерапии и фармакотерапии) в стратегию лечения данного заболевания и, во-вторых, о возможности дальнейшего изучения ТЭС-терапии в данном контексте.

Список литературы

1. Lee Hy., Rhee Y., Choi K.S. Urinary incontinence and the association with depression, stress, and self-esteem in older Korean Women // *Scientific Reports*. 2021. Vol. 11, Is. 1. P. 9054. DOI: 10.1038/s41598-021-88740-4.
2. Chess-Williams R., McDermott C., Sellers D.J., West E.G., Mills K.A. Chronic psychological stress and lower urinary tract symptoms // *Lower Urinary Tract Symptoms*. 2021. Vol. 13, Is. 4. P. 414–424. DOI: 10.1111/luts.12395.
3. Gao Y., Rodríguez L.V. The effect of chronic psychological stress on lower urinary tract function: an animal model perspective // *Frontiers in Physiology*. 2022. Vol. 13. P. 818993. DOI: 10.3389/fphys.2022.818993.
4. Лебедев В.П., Малыгин А.В., Трусов С.В. ТЭС-терапия для коррекции синдрома дефицита эндорфинов // *Главный врач Юга России*. 2021. № 1. С. 20–21.
5. Лебедев В.П., Малыгин А.В., Биличенко С.В. О возможностях применения транскраниальной электростимуляции защитных (эндорфинергических) механизмов мозга: экспериментально-клинические исследования // *Вестник современной клинической медицины*. 2010. Т. 3. № 1. С. 104–105.
6. Хабаров С.В., Хадарцева К.А., Паньшина М.В. Эффективность метода транскраниальной электростимуляции в акушерстве и гинекологии // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2021. Т. 98. № 4. С. 62–69. DOI: 10.17116/kurort20219804162.
7. Tang D., Chen M., Huang X., Zhang G., Zeng L., Zhang G., Wu S., Wang Y. SRplot: A free online platform for data visualization and graphing // *PLoS One*. 2023. Vol. 18, Is. 11. P. e0294236. DOI: 10.1371/journal.pone.0294236.

8. Karch J.D. Psychologists Should Use Brunner-Munzel's Instead of Mann-Whitney's U Test as the Default Nonparametric Procedure // *Advances in Methods and Practices in Psychological Science*. 2021. Vol. 4, Is. 2. DOI: 10.1177/2515245921999602.
9. Токарева С.В., Токарев А.Р. Тяжелое течение COVID-19 при ожирении. Возможности реабилитации транскраниальной электростимуляцией и серотонином (обзор литературы) // *Вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое издание*. 2021. № 1. С. 58–73. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-1-1-8.
10. Тарасова Д.Н., Скворцов В.В., Левитан Б.Н. Транскраниальная электростимуляция в терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // *Лечащий врач*. 2024. Т. 27. № 2. С. 21–24. DOI: 10.51793/OS.2024.27.2.004.
11. Андреева М.В., Смолова Н.В. Пути совершенствования терапии воспалительных заболеваний органов малого таза. Волгоград: Издательство Волгоградского государственного медицинского университета, 2020. 212 с.
12. Слюсарева Е.Е., Храмова И.А., Антонюк М.В. Влияние транскраниальной электростимуляции на клетки макрофагальной системы женщин с климактерическим синдромом // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2018. Т. 95. № 3. С. 4–10. DOI: 10.17116/kurort20189534.
13. Boyd B.A.J., Gibson C.J., Van Den Eeden S.K., McCaw B., Subak L.L., Thom D., Huang A.J. Interpersonal trauma as a marker of risk for urinary tract dysfunction in midlife and older women // *Obstetrics & Gynecology*. 2020. Vol. 135, Is. 1. P. 106–112. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003586.
14. Koeck I., Burkhard F.C., Monastyrskaya K. Activation of common signaling pathways during remodeling of the heart and the bladder // *Biochemical pharmacology*. 2016. Vol. 102. P. 7–19. DOI: 10.1016/j.bcp.2015.09.012.
15. Smith A.L., Berry A., Brubaker L., Cunningham S.D., Gahagan S., Kane Low L., Mueller M., Sutcliffe S., Williams B.R., Brady S.S., the Prevention of Lower Urinary Tract Symptoms (PLUS) Research Consortium The brain, gut, and bladder health nexus: A conceptual model linking stress and mental health disorders to overactive bladder in women // *Neurourology and Urodynamics*. 2024. Vol. 43, Is. 2. P. 424–436. DOI: 10.1002/nau.25356.