

ПРАВИТЕЛЬСТВО РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

На правах рукописи

БАСАНЦОВА

Наталья Юрьевна

**ОСОБЕННОСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ НАРУШЕНИЙ У  
БОЛЬНЫХ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА  
НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА**

14.01.04 – внутренние болезни

14.01.11 – нервные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук,

профессор А.Н. Шишкин

доктор медицинских наук,

профессор Л.М. Тибекина

Санкт-Петербург-2020

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	6
ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	7
НАУЧНАЯ НОВИЗНА .....	7
ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ .....	9
ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ .....	10
ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ РАБОТЫ .....	11
АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ .....	11
ЛИЧНЫЙ ВКЛАД .....	11
СТРУКТУРА И ОБЪЕМ ДИССЕРТАЦИИ .....	12
ГЛАВА I. КЛИНИЧЕСКИЕ И ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЦЕРЕБРО-КАРДИАЛЬНОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА .....	13
1.1 Цереброкардиальный синдром и роль вегетативной нервной системы в его развитии .....	13
1.2. Клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования в диагностике цереброкардиального синдрома .....	27
1.3. Метаболический синдром. Метаболическая кардиомиопатия .....	40
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	54
ГЛАВА III. АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИИ И СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ ПО ХОЛТЕРУ У ПАЦИЕНТОВ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА .....	63

3.1. Анализ результатов электрокардиографии и суточного мониторинга по Холтеру -----	63
3.2. Оценка результатов ЭХО-кардиографии у пациентов в остром периоде ишемического инсульта на фоне метаболического синдрома -----	76
ГЛАВА IV. ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА У ПАЦИЕНТОВ ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП -----	83
ГЛАВА V. РОЛЬ ЛАТЕРАЛИЗАЦИИ И ПОДТИПА ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ОНМК -----	88
5.1. Особенности сердечно-сосудистой нарушений при право-и левосторонней локализации ишемического очага у пациентов исследуемых групп -----	88
5.2. Нарушение сердечно-сосудистой регуляции при поражении различных долей головного мозга -----	95
5.3 Особенности сердечно-сосудистых нарушений у пациентов исследуемых групп при разных подтипах ишемического инсульта -----	98
5.4. Оценка показателей нейропсихологического тестирования у пациентов исследуемых групп -----	102
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ -----	105
ВЫВОДЫ -----	111
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ -----	113
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ -----	115
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ -----	116

## ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания остаются одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения во всем мире в связи с высокими показателями заболеваемости, смертности и инвалидизации (Samuels M., 2007, Стаховская Л.В., Котов С.В. 2014, Dorrance A.M., et al., 2015). За период 2010—2016 гг. у лиц старше 18 лет в Российской Федерации (РФ) зарегистрировано уменьшение смертности от острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) на 35,1%, а также снижение показателей первичной инвалидизации. Несмотря на предпринимаемые меры в РФ по снижению смертности от болезней системы кровообращения ежегодно регистрируется более 450 тысяч новых случаев инсульта и сохраняются высокие показатели смертности от данного заболевания – 123 на 100.000 человек (Скворцова В.И. и соавт., 2018).

Высокий риск развития тяжелых осложнений, и прежде всего инсульта, обусловлен артериальной гипертензией, которая вместе с гиперлипидемией, висцеральным ожирением, гипергликемией встречается в 69% случаев у больных с инсультами и входит в структуру метаболического синдрома (Петрова М.Н. с соавт, 2014). Ежегодно 3,2 миллиона человек в мире умирают от осложнений, связанных с сахарным диабетом. Это заболевание в свою очередь увеличивает риск развития ОНМК в 2,9 раза и встречается как сопутствующая патология в 80% летальных случаев сердечно-сосудистых заболеваний (Katsiki N, Mikhailidis DP., 2018, Theodorou K, Boon RA., 2018). Компоненты метаболического синдрома тесно связаны между собой и имеют взаимное влияние друг на друга. В исследовании Systolic Hypertension in Europe указывалось, что контролируемое снижение артериального давления (АД) у пациентов с диабетом уменьшает на 73% частоту инсульта, тогда как у больных без сахарного диабета – только на 38%. Это свидетельствует о необходимости профилактических мероприятий у больных с метаболическим синдромом по коррекции артериальной гипертензии (Gasowski J. et al., 1999).

При церебральных процессах в результате вовлечения в патологический процесс высших вегетативных центров головного мозга могут возникать нарушения регуляции сердечно-сосудистой системы (Лиманкина И.М., 2009, Al-Qudah Z. A., et al., 2015). При этом дополнительными факторами риска могут стать дисметаболические нарушения как на органном, так и системном уровнях, способствующие развитию или прогрессированию аритмий, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, а также внезапной смерти. К наиболее распространенным феноменам, регистрируемым при проведении электрокардиограммы (ЭКГ) в остром периоде ОНМК, можно отнести: изменения сегмента ST, отрицательные волны T, отклонение электрической оси влево, удлинение интервала QT, различные тахи- и брадиаритмии, в том числе, фибрилляцию предсердий, экстрасистолии, слабость синусового узла, АВ блокады (Pierdomenico S.D. et al., 2008, Portaluppi F. et.al., 2012, Manea M.M., et al., 2015; Oстераас N.D., Lee V.H., 2017). Риск смерти при инсульте, обусловленном ФП, в 2 раза выше, чем при других инсультах, а затраты на лечение таких пациентов больше в 1,5 раза (Анисимова А.В., Гендлин Г.Е., Борисов С.Н., 2013).

В острейшем периоде ОНМК в зоне ишемии происходит активация металлопротеиназ и повышение концентрации провоспалительных цитокинов (ФНО $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8), ухудшающее течение инсульта и приводящее к повреждению гематоэнцефалического барьера (Arnoldussen I.A.C., et al., 2014). Такая стрессовая ситуация у больных с инсультом и метаболическими нарушениями может сопровождаться повышением провоспалительных цитокинов в крови при разной тяжести состояния больного, определяя течение заболевания и его прогноз (Cieslak M. et al., 2013; Amantea D. et al., 2015). Иммунологические аспекты метаболического синдрома, так же, как и острых нарушений мозгового кровообращения, являются предметом изучения многих исследователей (An C., et al., 2014, Amantea D. et al., 2015, Jais A., et al., 2017, Katsiki N, et al., 2018).

На настоящий момент в литературе имеются сведения, носящие противоречивый характер о нарушениях ритма сердца, спровоцированных ишемическим инсультом, зависимости цереброкардиальных нарушений от локализации очага ишемии, а также о циркадных нарушениях частоты сердечных сокращений и АД, особенно у больных с метаболическим синдромом в разных возрастных группах. Вследствие этого и рекомендации по ведению таких пациентов и их специфических факторах риска также отсутствуют.

Известно, что течение и исход ишемического инсульта (ИИ) определяются не только локализацией и объемом инфаркта, выраженностью отека мозга, но и наличием сопутствующих заболеваний и/или развитием осложнений (Dewey H.M. et al., 2003). У больных с ИИ и неблагоприятным исходом достоверно чаще встречаются мерцательная аритмия, перенесенные в анамнезе инфаркт миокарда и инсульт, выраженная сердечная недостаточность, ожирение, увеличение размера комплекса интима-медиа (Красильникова А.С., Тибекина Л.М., 2018). Поэтому у больных с инсультами, протекающими на фоне метаболического синдрома, особое внимание необходимо обращать на состояние сердечно-сосудистой системы, регуляция которой может нарушаться в условиях поврежденного мозга.

Все это определяет необходимость дальнейшего изучения вопросов, касающихся как клинических, так и патогенетических аспектов ишемического инсульта у больных с метаболическим синдромом.

## **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Изучение особенностей клинических, лабораторных и электрофизиологических показателей сердечно-сосудистой системы у больных с ишемическим инсультом, протекающим на фоне метаболического синдрома для повышения эффективности терапевтических мероприятий.

## **ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ**

1. Выявить нарушения частоты и ритма сердечных сокращений у больных с ишемическим инсультом, протекающим на фоне метаболического синдрома.

2. Уточнить особенности циркадных ритмов систолического и диастолического артериального давления у пациентов различных возрастных групп в остром периоде ишемического инсульта на фоне метаболического синдрома.

3. Определить влияние латерализации очага поражения на развитие сердечно-сосудистых нарушений у пациентов с ишемическим инсультом, протекающим на фоне метаболического синдрома.

4. Выявить особенности сердечно-сосудистых нарушений у пациентов с ОНМК на фоне метаболического синдрома в зависимости от подтипа ишемического инсульта.

5. Оценить выраженность системной воспалительной реакции у пациентов в остром периоде ишемического инсульта.

6. Выяснить роль возрастного фактора в изменении вегетативного тонуса и циркадных ритмов артериального давления у пациентов различных возрастных групп в остром периоде ишемического инсульта на фоне метаболического синдрома.

7. Оценить когнитивные функции, наличие и выраженность депрессии у пациентов в остром периоде ишемического инсульта на фоне метаболического синдрома.

## **НАУЧНАЯ НОВИЗНА**

Проведено комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование больных с ишемическим инсультом, протекающим на фоне метаболического синдрома, позволившее детально оценить состояние

сердечно-сосудистой системы у больных с разными подтипами и латерализацией очага ишемического инсульта.

Установлено, что у пациентов с ишемическим инсультом на фоне метаболического синдрома чаще по сравнению с больными без метаболических нарушений развиваются нарушения сердечного ритма в виде желудочковых и наджелудочковых экстрасистолий (54%) и удлинения интервала QT (52%).

Показано, что более чем у половины (68%) пациентов с ишемическим инсультом на фоне метаболического синдрома отмечается нарушение циркадной регуляции АД. При этом в 12% случаев отмечалось избыточное снижение систолического АД в ночное время, что не характерно для больных с ОНМК без метаболического синдрома.

Показано, что у пациентов старческого возраста с ишемическим инсультом и метаболическим синдромом средние значения дневного систолического АД, дневного и ночного диастолического АД статистически ниже аналогичных показателей средней возрастной подгруппы.

Показана роль латерализации очага поражения в возникновении разных реакций сердечно-сосудистой системы у больных с ОНМК. При левосторонней локализации очага ишемии у больных с метаболическим синдромом, в отличие от правосторонней локализации очага, выявляются более высокие показатели дневного систолического АД, менее выраженное его снижение в ночное время, а также отсутствие удлинения интервала QT.

Выявлено, что патогенетический подтип инсульта может иметь значение в развитии сердечно-сосудистых нарушений у больных. При лакунарных инсультах, сопровождающихся небольшими очагами поражения, отмечаются более низкие величины среднего дневного показателя частоты сердечных сокращений и систолического артериального давления, но более высокие показатели диастолического артериального давления по сравнению с пациентами с атеротромботическим и гемодинамическим инсультами. При



метаболическом синдроме лакунарные инсульты характеризуются более высокими значениями дневного систолического АД по сравнению с больными без метаболических нарушений.

Уточнено, что у пациентов с ОНМК вне зависимости от наличия метаболического синдрома отмечается активация системного воспалительного ответа и наиболее информативным маркером системного воспалительного ответа является ФНО $\alpha$ .

Показано значительное преобладание симпатикотонии у больных старческого возраста в отличие от средней и пожилой возрастной группы, в особенности на фоне метаболического синдрома. В сочетании с активацией системного воспалительного ответа наблюдается прогрессирование сердечно-сосудистой патологии, в частности, систолической и диастолической дисфункции, нарушение циркадного ритма АД.

## **ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ**

Выявление особенностей нарушения сердечно-сосудистой регуляции у больных различных возрастных групп с ишемическим инсультом, страдающих метаболическим синдромом, позволяет дополнить традиционно используемые рекомендации по ведению больных с инсультами. Развитие выраженной системной воспалительной реакции требует мер как по профилактике осложнений воспалительного характера, так и по контролю над модифицируемыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ожирение, гипергликемия), особенно выраженных у больных с метаболическим синдромом. Рекомендовано проведение суточного мониторинга по Холтеру для оценки циркадных нарушений частоты сердечных сокращений и АД, в связи с высокой частотой нарушения данных показателей у пациентов с ОНМК и метаболическим синдромом. Также необходимо осторожное назначение лекарственных препаратов, влияющих на сердечный ритм. Ввиду выявленных особенностей циркадной регуляции

сердечно-сосудистой системы в зависимости от подтипа ОНМК и локализации очага ишемии, данные показатели необходимо учитывать при лечении больных данной группы.

Возможно использование полученных материалов в учебном процессе по терапии, неврологии, эндокринологии при изучении клинических и патофизиологических особенностей метаболического синдрома и его осложнений.

### **ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ**

1. Ишемический инсульт, протекающий на фоне метаболического синдрома, характеризуется нарушением циркадных ритмов частоты сердечных сокращений и развитием разнонаправленных патологических изменений циркадной динамики АД, преимущественно в старческом возрасте.
2. Цереброкардиальные нарушения у больных с ишемическим инсультом, протекающим на фоне метаболического синдрома, сопровождаются изменением ритма сердца в виде удлинения интервала QT преимущественно в пожилом и старческом возрасте, фибрилляцией предсердий с низкими показателями циркадного индекса и минимальным снижением частоты сердечных сокращений в ночное время.
3. В патогенезе развития ишемического инсульта, протекающего на фоне метаболического синдрома, имеют место системный воспалительный процесс, а также вегетативная дисфункция с преобладанием симпатикотонии в кардиоваскулярной системе в старческом возрасте и парасимпатикотонии – в средней возрастной группе.
4. На характер цереброкардиального синдрома могут оказывать влияние как латерализация очага ишемии, так и подтип ишемического инсульта. При локализации очага ишемии в левой гемисфере отмечаются более высокие значения дневного и ночного систолического артериального давления и меньшая частота брадиаритмий. У пациентов с лакунарными очагами

имеют место более низкие показатели систолического и более высокие показатели диастолического артериального давления по сравнению с атеротромботическим и гемодинамическим инсультами.

### **ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ РАБОТЫ**

Полученные результаты диссертационного исследования применяются в работе терапевтических, неврологических и кардиологических отделений Городской больницы №4 Святого Великомученика Георгия (Северный проспект, дом 1, Санкт-Петербург, Россия). Материалы диссертационной работы используются при подготовке студентов, аспирантов и клинических ординаторов на кафедре факультетской терапии и кафедре нейрохирургии и неврологии Медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета.

### **АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ**

Результаты настоящего исследования представлены на Всероссийской медико-биологической конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина — Человек и его здоровье» (Санкт-Петербург, 2015-2019 гг.), на заседании Санкт-Петербургского общества терапевтов им. С.П. Боткина в 2018 г., на заседаниях кафедры факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» (2015, 2018 гг.), на конференциях German Foundation for Aging Research. Jena, Germany (2018 гг.), Давиденковские чтения (2018 гг.).

По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых журналах, соответствующих требованиям ВАК и индексированных в базах данных РИНЦ и SCOPUS.

## **ЛИЧНЫЙ ВКЛАД**

Автором лично выполнено планирование исследования, сбор материала, в том числе, терапевтический и неврологический осмотр и анкетирование пациентов, статистическая обработка и описание материала.

## **СТРУКТУРА И ОБЪЕМ ДИССЕРТАЦИИ**

Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, обсуждения результатов, практических рекомендаций, списка литературы. Объем работы составляет 115 страниц. Работа иллюстрирована 20 таблицами, 12 рисунками. Библиографический указатель содержит 259 источников, из которых 25 работ отечественных и 234 работы зарубежных авторов

# **ГЛАВА I. КЛИНИЧЕСКИЕ И ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЦЕРЕБРО-КАРДИАЛЬНОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА**

## **1.1 Цереброкардиальный синдром и роль вегетативной нервной системы в его развитии**

### **1.1.1 История развития представлений о цереброкардиальном синдроме**

В 1942 году гарвардский физиолог Уолтер Кеннон (Walter Kennon) описал феномен смерти от страха, который получил название “Voodoo death” («смерть от магии Вуду»). Он предположил, что сильный страх при отсутствии иных факторов риска способен вызвать гиперактивацию симпато-адреналовой системы и привести к возникновению нарушений ритма, вплоть до развития внезапной кардиальной смерти. Его ученик Курт Рихтер (Curt Richter) в дальнейшем предположил, что активация не только симпатической нервной системы (СНС), но и парасимпатической нервной системы (ПсНС) может привести к летальному исходу на фоне развития кардиальной патологии (Samuels M. 2007, Japundzic-Zigon N., et al., 2018).

В конце XX века эти представления получили дальнейшее развитие в экспериментах Ганса Селье (Hans Selye), который продемонстрировал ишемические изменения в миокарде крыс, подвергшихся острому стрессу. Ранее животные не страдали атеросклерозом, у них отсутствовали тромботические массы в сосудах миокарда, а поражение имело вид коагуляционного миоцитолиза с ранним повреждением миофибрилл и некрозом сократительных волокон миокарда. Очаги ишемии в сердце носили мультифокальный характер и имели преимущественно субэндокардиальную локализацию, соответствующую проекциям окончаний симпатических нервов (Selye H., 1970). В последующем подобные нарушения, получившие название стресс-ассоциированной кардиомиопатии, были описаны у человека (Samuels

M., 2007, Gregory T., Smith M., 2011, Shen M.J. et al., 2014, Japundzic-Zigon N., et al., 2018, Gopinath R., Ayya S.S., 2018).

Известно, что стимуляция высших вегетативных центров головного мозга также вызывает микроинфаркты миокарда в непосредственной близости от окончаний симпатических терминалей (Samuels M., 2007). В 1963 году К.И. Мелвилл (K. I. Melville) и его коллеги вызвали брадикардию и миокардиальный некроз у лабораторных животных при стимуляции передних отделов гипоталамуса. Х. Каннан (H. Kannan) и его сотрудники в 1989 году продемонстрировали повышение артериального давления (АД) и почечного кровотока при двусторонней электростимуляции паравентрикулярных ядер гипоталамуса у крыс (Japundzic-Zigon N., et al., 2018). Таким образом, была доказана возможность развития патологии сердечно-сосудистой системы у ранее здоровых животных при воздействии на структуры головного мозга.

### **1.1.2. Эпидемиология цереброкардиального синдрома**

Согласно результатам клинических исследований, около 90% пациентов в остром периоде инсульта имеют различные изменения на электрокардиограмме (ЭКГ). Однако, не все они являются следствием ЦКС (Samuels M., 2007). Длительный анамнез гипертонической болезни, метаболический синдром и атеросклеротические поражения коронарных артерий вносят свой вклад в кардиальную патологию. Постановка диагноза ЦКС нередко бывает сопряжена с трудностями оценки их вклада в развитие кардиальных нарушений до развития церебральной патологии. В связи с этим, частота данного синдрома при различных поражениях головного мозга существенно различается в проводимых исследованиях. Перед постановкой диагноза ЦКС, помимо ранее имеющихся кардиологических заболеваний, должны быть исключены такие состояния, как гипокалиемия, гипотиреозидизм, гипомагниемия и врожденное удлинение интервала QT (Katsanos A.H., et al., 2013, Akil E., et al., 2015).

В случае субарахноидального кровоизлияния (САК) и геморрагического инсульта ЦКС встречается с частотой до 70%, в то время как у пациентов с ишемическим инсультом (ИИ) - в 5,4 - 40% наблюдений, с преобладанием правосторонних очагов поражения (Manea M. M., et al., 2005, Perkes I.E., et al., 2011, Katsanos A.H., et al., 2013, Dorrance A.M., et al., 2015).

ЦКС может осложнять течение черепно-мозговой травмы (ЧМТ). До 80% пациентов в остром периоде ЧМТ характеризуются развитием пароксизмальной гиперсимпатикотонии, что может рассматриваться как проявление ЦКС. Данное состояние способствует увеличению продолжительности госпитализации и ухудшению прогноза у таких пациентов (Meufroidt G., et al., 2017). По данным I.E. Perkes, гиперактивность СНС наблюдается в 79,4% случаев после ЧМТ (Perkes I.E., et al., 2011).

Каждый сотый пациент с фармакорезистентной эпилепсией погибает в связи с развитием острой кардиальной недостаточности. В процессе эпилептического приступа происходит стимуляция вегетативных центров головного мозга, приводящая к сердечно-сосудистым нарушениям, вплоть до летального исхода. При расположении эпилептического очага в левой островковой доле в ряде случаев могут наблюдаться явления брадикардии, в то время как при стимуляции очага справа чаще наблюдается тахикардия. В межприступном периоде при проведении мониторинга по Холтеру у больных с эпилепсией отмечается снижение вариабельности ритма сердца (BPC), повышающее риск возникновения аритмий (Ravindran, K., et al., 2016).

### **1.1.3. Анатомо-функциональная характеристика вегетативных структур, участвующих в регуляции сердечной деятельности**

В вегетативной регуляции сердца принимают участие различные отделы нервной системы. На уровне периферической нервной системы и спинного мозга осуществляются простые вегетативные (висцеро-висцеральные, висцеро-моторные) рефлексy. С участием стволовых структур, таких как

продолговатый мозг, мост, средний мозг, происходит регуляция дыхания и сердцебиения, формирование барорецепторного рефлекса, модулирование болевых импульсов и ответа на стрессовые стимулы. Таламус, гипоталамус, миндалевидное тело, кора больших полушарий осуществляют интеграцию вегетативных импульсов и формирование простых и сложных поведенческих ответов (Shen M.J. et al., 2014, Al-Qudah Z. A., et al., 2015 Shivkumar K., et al., 2016, Smith R., et al., 2017).

### **Вегетативная регуляция сердечной деятельности на уровне спинного мозга и периферической нервной системы**

В регуляции сердечной деятельности участвуют верхние шейные симпатические ганглии (C1 - C3), звездчатый ганглий (C7 - C8, Th1 - Th 2) и грудные ганглии (Th2 - Th7). В них расположены нервные клетки, отростки которых формируют верхний, средний и нижний кардиальные нервы, оканчивающиеся в сердечной мышце. Ганглии симпатического ствола связаны с симпатическими нейронами интермедиолатеральных ядер спинного мозга. Парасимпатические волокна, иннервирующие сердце, берут свое начало преимущественно от двойного ядра блуждающего нерва продолговатого мозга. Волокна, идущие от него, также делятся на верхние, средние и нижние ветви (Thomas G.D., 2011, Shen M.J. et al., 2014, Al-Qudah Z. A., et al., 2015, Gourine A.V., et al., 2016, Shenton F.C., et al., 2016).

В стенке сердца расположены многочисленные внутрисердечные ганглии, содержащие от 200 до 1000 нейронов, которые формируют синапсы с симпатическими и парасимпатическими нервными окончаниями. Большинство этих ганглиев участвует в образовании сплетений на поверхности предсердий и желудочков. Синоатриальный узел связан со сплетением правого предсердия, в то время как атриовентрикулярный узел – со сплетением, расположенным в области нижней полой вены и левого предсердия (Al-Qudah Z. A., et al., 2015).



Афферентные стимулы от сердечно-сосудистой системы обеспечиваются интероцепторами, наиболее значимыми из которых являются барорецепторы, расположенные в крупных сосудах и правом предсердии (Dampney R. A. L., et al., 2003, Tandon O. P., et al., 2006, Dampney R.A.L., 2016).

### **Регуляция сердечной деятельности на уровне продолговатого мозга**

Основные симпатические центры продолговатого мозга, участвующие в регуляции сердечной деятельности, располагаются в ростральных вентролатеральных отделах, получающих тормозные и активирующие сигналы от вышележащих центров. Двустороннее разрушение нейронов этих областей в эксперименте приводило к выраженному падению АД и снижению симпатической активности, в то время как повреждение других вегетативных центров продолговатого мозга и моста проявлялось в сравнительно менее значительных изменениях со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) (Dampney R. A. L., et al., 2003, Dampney R.A.L., 2016).. От ростральных вентролатеральных отделов сигналы направляются к интермедиолатеральным ядрам спинного мозга, расположенным преимущественно на уровне Th 1- Th 5. Парасимпатические эфферентные пути берут свое начало от парных дорзальных моторных ядер блуждающего нерва, а также от промежуточной области между ними, переключаясь затем непосредственно в ганглиях сердца. Традиционно считается, что дорсальное ядро блуждающего нерва является парасимпатическим, а двойное ядро – двигательным, иннервирующим мышцы мягкого неба, глотки, гортани. Однако, у млекопитающих наиболее важную роль в парасимпатической регуляции играет двойное ядро. Показано, что у человека в норме около 75% волокон идут к синоатриальному узлу от правого двойного ядра и 25% - от левого (Dergacheva O., et al., 2014, Jordan D., 2005 Thayer J.F., Lane R.D., 2009).

Одним из важнейших вегетативных рефлексов, регулирующих работу ССС, является барорефлекс. Барорецепторы аорты и крупных артерий

активизируются при повышении АД. Сигнал передается ядру одиночного пути, парасимпатическим нейронам двойного ядра и группе нейронов, представленной в каудальных вентромедиальных отделах продолговатого мозга, ингибирующих деятельность СНС (Kimmerly DS, et al., 2007, Thomas G.D., 2011, Kimmerly D.S, 2017, Kishi T., 2016, Xu B., Li H., 2015). Вследствие этого происходит коррекция частоты сердечных сокращений (ЧСС) и АД.

В покое парасимпатическая иннервация, обусловленная постоянной электрической активностью двойного ядра блуждающего нерва, доминирует в регуляции сердечной деятельности. Однако, при многих патологических состояниях, в том числе, при АГ и сердечной недостаточности, активность парасимпатических центров ствола и полушарий головного мозга снижается. Восстановление кардио-вагальной связи улучшает прогноз аритмий и снижает смертность на фоне инфаркта миокарда (Borison H, Domjan D., 1970, Thayer J.F., Lane R.D., 2009, Wu T.Y., et al., 2014).

### **Роль промежуточного мозга в регуляции сердечной деятельности**

Одним из важнейших подкорковых вегетативных центров является гипоталамус, участвующий в регуляции нейроэндокринных функций и гомеостаза организма. Значительную роль в вегетативной регуляции играют паравентрикулярные ядра (ПВЯ), относящиеся к передней группе ядер субталамической области. В составе ПВЯ имеются крупноклеточные и мелкоклеточные нейроны. Крупные (магноцеллюлярные) нейроны секретируют вазопрессин и окситоцин, участвуя в регуляции водно-солевого обмена и деятельности нейрогипофиза. Мелкие (парвоцеллюлярные) нейроны секретируют рилизинг-гормоны. ПВЯ тесно связаны с нижележащими вегетативными центрами и получают афферентную информацию от ядра одиночного пути, передавая ее в ростральные вентролатеральные отделы продолговатого мозга и интермедиолатеральные ядра спинного мозга. ПВЯ получают также сигналы от других структур гипоталамуса, лимбической

системы, коры больших полушарий и содержат более 30 нейромедиаторов. Это позволяет им выполнять роль одного из центров интеграции вегетативного и поведенческого ответа на стресс (Penfield W., 1933, Berthoud H-R, Münzberg H., 2011, Dombrowski C., et al., 2014, Ferguson AV, et al., 2008, Sun Y., et al., 2017, Japundzic-Zigon N., et al., 2018).

Ввиду секреции вазопрессина и наличия тесных связей с симпатическими центрами, ПВЯ играют важную роль в регуляции АД. Активность обеих групп клеток в данных ядрах значительно увеличивается при развитии таких заболеваний как артериальная гипертензия и застойная сердечная недостаточность. При этом в крови наблюдается повышение предсердного натрийуретического пептида и провоспалительных цитокинов (Ferguson A.V. et al., 2008, Pyner S., 2009, Pyner S., 2014).

Показано, что в экспериментальных условиях при электрической стимуляции передних ядер гипоталамуса, а также промежуточной группы ядер и задней части латеральной гипоталамической области у лабораторных животных возникает активация ПсНС с превалированием брадикардии. Стимуляция латеральных ядер гипоталамуса приводит к тахикардии и депрессии сегмента ST. При интенсивной билатеральной и повторяющейся латеральной стимуляции возникают коагуляционные некрозы миокарда с развитием эозинофилии, потери исчерченности волокон и появлением очагов геморагии (Samuels M., 2007, Makovac E., et al., 2017). Примечательно, что промежуточная группа ядер и задняя часть латеральной гипоталамической области напрямую связаны с корой островковой доли и вегетативными ядрами ствола, в то время как основная часть ядер латеральной гипоталамической области таких связей не имеет (Armour J.A. Ardell J.L. 2004; Samuels M.A., 2007; Ferguson A.V. et al., 2008; Berthoud H-R, Münzberg H., 2011; Manea M.M. et al, 2015). По другим данным (Sapru H.N., 2013), при стимуляции промежуточной группы ядер (в том числе аркуатных ядер) возникают как симпатические, так и парасимпатические эффекты, причем конкретные

клинические проявления ассоциируются с регистрируемым уровнем АД. Передние, промежуточные и латеральные группы ядер гипоталамуса непосредственно связаны с интермедиолатеральными ядрами спинного мозга (Manea M. M., et al., 2005, Samuels M., 2007, Ferguson AV, et al., 2008 Berthoud H-R, Münzberg H., 2011).

В остром периоде ОНМК нередко наблюдаются нарушения циркадной регуляции АД и ЧСС, что может быть связано с поражением супраоптических ядер гипоталамуса или изменением выработки мелатонина в эпифизе (Maschi M.M., Bruce J.N., 2004). Нарушение циркадной регуляции ЧСС, особенно, отсутствие адекватного снижения ЧСС во время сна, провоцирует развитие аритмий. В то же время отсутствие нормального ритма суточного колебания АД может приводить к гипоперфузии и ишемии внутренних органов, являясь фактором риска внезапной смерти.

### **Участие полушарий головного мозга в регуляции сердечной деятельности**

В полушариях головного мозга располагается ряд высших вегетативных центров, к которым отнесены кора островковой доли, миндалевидное тело, передняя поясная извилина и префронтальная кора. В экспериментах на лабораторных животных было показано, что инактивация одного из полушарий приводит к нарушению баланса СНС и ПсНС (Manea M.M. et al, 2015). Однако, результаты этих исследований достаточно противоречивы. Так, некоторые исследователи (Petroviová A. et al., 2015) считают, что транзиторное «выключение» правого полушария раствором амитала натрия приводит к снижению ЧСС, а левого полушария – к повышению ЧСС. При этом в других исследованиях (Thayer J.F., Lane R.D., 2008) повышение ЧСС наблюдалось при инактивации правого полушария.

## **Роль коры островковой доли в регуляции сердечной деятельности**

Важнейшим и наиболее изученным высшим центром регуляции вегетативных функций является кора островковой доли, или инсула, расположенная в глубине латеральной борозды (Japundzic-Zigon N. et al., 2017). Электростимуляция инсулы у лабораторных животных приводила к изменениям АД, ЧСС, дыхания, появлению пилоэрекции, расширению зрачков, изменению перистальтики и слюноотделения, секреции адреналина. Ростральные и каудальные отделы инсулы по-разному влияют на вегетативные функции, и единой точки зрения о регуляторных механизмах данной анатомической области нет. Одни исследователи (Manea M. M., et al., 2009) отмечали повышение АД и ЧСС при стимуляции задних областей каудальной части инсулы. В других работах (Moghimi N., Lhatoo S.D., 2013; Raza F. et al., 2014; Winklewski P. J. et al., 2014) выявлялись симпатические эффекты при стимуляции ростральных отделов и парасимпатические - при раздражении каудальных отделов островковой доли. Исследования М.А. Самуэльса (М.А. Samuelsб 2007) указывают на то, что в каудальной части инсулы передние отделы при электростимуляции оказывают симпатическое влияние, а задние отделы – парасимпатическое. Таким образом, вопрос картирования вегетативных образований, обуславливающих симпатические или парасимпатические эффекты островковой доли, на данный момент представляется недостаточно изученным (Белкин А.А., 2014; Qian R. et al., 2015).

Островковая доля напрямую связана со многими областями коры головного мозга (сенсорная и моторная кора, префронтальная кора, гиппокампальная область и поясная извилина, энторинальная и обонятельная кора), а также с таламусом, амигдалой и другими структурами лимбической системы, чечевицеобразным и хвостатым ядром. Имеются указания на прямые связи инсулы с нижележащими структурами мозга, участвующими в вегетативном регулировании - ретикулярной формацией, ядрами вагуса,

околоводопроводным серым веществом (Oppenheimer S., 2004; Armour J.A. Ardell J.L. 2004; Baranchuk A. et al., 2009; Raza F. et al., 2014; Campea M., 2015; Firoz C. K. et al., 2015).

Таким образом, инсула принимает участие в обработке сигналов висцеральной и соматической чувствительности, обеспечивая интеграцию вегетативного ответа (Raza F. et al., 2014; Campea M., 2015).

### **Влияние миндалевидного тела на регуляцию сердечной деятельности**

Миндалевидное тело, или амигдала, также является одним из важнейших подкорковых центров регуляции вегетативных функций. Здесь происходит интеграция вегетативного ответа, связанного преимущественно с негативными эмоциями, такими как страх и тревога с последующим формированием соответствующих поведенческих реакций. При повреждении этой области нарушается как вегетативный, так и поведенческий ответ на отрицательные эмоциональные стимулы. Под воздействием интенсивных эмоций - страха и горя возможно развитие кардиомиопатии Такотсубо, что дает основание некоторым исследователям связывать ее возникновение с активацией миндалевидного тела (Dombrowski K., Lascowitz D., 2014).

Электрическая стимуляция амигдалы в области ее центрального ядра повышает ЧСС и АД у бодрствующей крысы, и в то же время снижает эти эффекты у анестезированного животного. Имеются данные (Dergacheva O. et al., 2014) об активности миндалевидного тела во время REM-фазы сна и изменении ЧСС в эту фазу. Предполагается, что активация центрального ядра амигдалы приводит к повышению ЧСС и снижению ВРС двумя путями: 1) активация симпатических нейронов в ростральной вентролатеральной области продолговатого мозга; 2) ингибирование нейронов ядра одиночного пути, приводящее к снижению активности двойного ядра вагуса и тонуса ПсНС (Thayer J.F., Lane R.D., 2008).

Амигдала имеет тесные связи с корой островковой доли, гипоталамусом, парабрахиальным ядром, ядром одиночного пути и дорсальным моторным ядром вагуса. При стимуляции каротидного синуса, хемо- и барорецепторов крупных сосудов активизируются до 50% клеток миндалевидного тела, что еще раз подтверждает многочисленные связи амигдалы с вегетативными структурами разного уровня и дает основание предполагать об её участии в регуляции ответа ССС на эмоциональные стимулы (Ferry B., 2012).

### **Роль передней поясной коры в регуляции сердечной деятельности**

Передняя поясная кора (ППК) располагается в медиальных отделах полушарий (24, 25, 33 поля по Бродману) и является одним из высших центров регуляции исполнительных и моторных функций. Считается, что ей принадлежит важная роль в интеграции вегетативных и высших психических функций с последующим формированием субъективных ощущений и модулировании вегетативного ответа (Critchley H.D. et al., 2003; Gao J. et al., 2005). В исследовании Х.Д. Кричли (Critchley H.D. et al., 2003) была выявлена электрическая активность в ППК, инсуре и ядрах моста в процессе выполнения сложных, требующих усилий заданий - как моторных, так и когнитивных. При этом наблюдались колебания показателей АД и ВРС.

В ППК выделяется дорзальный и рострально-вентральный отделы. При травмах данной области нарушается спонтанный эмоциональный и моторный ответ на внешние стимулы. Например, двустороннее повреждение ППК вызывает акинезию и мутизм. Дорзальные сегменты ППК играют роль в ноцицепции, соматосенсорной и вегетативной регуляции. Они непосредственно связаны с такими вегетативными центрами, как околотоводопроводное серое вещество среднего мозга, дорзальные моторные ядра блуждающего нерва, а также с орбитофронтальной и моторной корой. Рострально-вентральные отделы получают информацию от гипоталамуса и инсулы. При стимуляции рострально-вентральных отделов было выявлено

снижение ЧСС и повышение АД. Регуляция СНС в целом осуществляется дорзальными отделами ППК, а ПсНС – вентральными. Это, по всей вероятности, является одной из главных эфферентных функций данного участка коры (Critchley H.D. et al., 2003; Matthews S.C. et al., 2004; Palomero-Gallagher N. et al., 2008; Woodward S.H., 2008; Medford N., Critchley H., 2010; Rudebeck P.H. et al., 2014; Meyfoidt G. et al., 2017).

### **Значение вентромедиальной префронтальной коры в регуляции сердечной деятельности**

Вентромедиальная префронтальная кора (ВМПФК) состоит из орбитофронтальной и медиальной префронтальной коры (Sullivan R.M., Gratton A., 1999; Hilz M.J. et al., 2006; Hänsel A, Känel R.V., 2008; Thayer J.F., Lane R.D., 2008). Данная область участвует в регуляции эмоциональных и когнитивных процессов, интеграции их с поведенческими реакциями, прежде всего с произвольными действиями, участвует в формировании намерения, постановке цели, последовательном осуществлении плана действия и оценке результата (Лурия А.Р., 2003).

При повреждении данной области коры происходит нарушение социализации пациентов, способности планировать и принимать решения, появляется импульсивность, исчезает эмпатия. Подобная симптоматика впервые была описана в 1848 году в США у рабочего Финеаса Гейджа (Phineas Gage) при повреждении лобных долей (Larner A., 2002).

ВМПФК также играет важную роль в регуляции вегетативных функций. Она связана с двух сторон с амигдалой и непосредственно участвует в её ингибировании, снижая проявление тревоги и депрессии, характерные для активации миндалевидного тела. ВМПФК имеет связи со многими нижележащими центрами вегетативной регуляции – латеральными ядрами таламуса и гипоталамуса, околотоводопроводным серым веществом, инсулой, ядрами продолговатого мозга (Motzkin J.C. et al., 2014).



У пациентов с повреждениями ВМПФК в покое или при представлении стимулов, не вызывающих эмоционального ответа, не наблюдается вегетативных расстройств. При правосторонних повреждениях описано повышение АД и ЧСС при предъявлении эмоционально значимых стимулов. Можно предположить, что в покое ВМПФК ингибирует симпатические влияния. При нагрузках, например, при стрессах и физических упражнениях, активность данной области резко падает, коррелируя с ростом АД и ЧСС. Это может быть объяснено снижением ее тормозного влияния на нижележащие симпатические структуры - в первую очередь, амигдалу и инсулу (Sullivan R.M., Gratton A., 1999; Gianaros P. et al., 2004; Nagai Y. et al, 2004; Hilz M.J. et al., 2006; Hänsel A, Känel R.V., 2008; Ziegler G. et al., 2009; Llewellyn-Smith I.J., Verberne A.J.M., 2011; Kimmerly D.S., 2017). Данная гипотеза подтверждается тем, что электрическая стимуляция ВМПФК приводит к ингибированию СНС, гипотензии и дилатации периферических сосудов. При этом имеются противоречащие сведения о том, что химическая стимуляция инъекциями L-глутамата приводит к развитию гипертензии и тахикардии у грызунов (Hilz M.J. et al., 2006; Hänsel A, Känel R.V., 2008; Hilz M.J., Schwab S., 2008; Shoemaker J, Goswami R., 2015; Bonaz B. et al., 2016).

Таким образом, ВМПФК у человека, являясь важным центром вегетативной регуляции, имеет прямое отношение к интегративной организации движений и действий, прежде всего на уровне произвольной регуляции. В покое она осуществляет тоническое ингибирование нижележащих симпатических центров, тогда как при стрессе, физических нагрузках или при разрушении данной области, наблюдается рост ЧСС и АД.

#### **1.1.4. Влияние латерализации очага ишемии при остром нарушении мозгового кровообращения на течение инсульта и развитие вегетативных нарушений**

У пациентов с правосторонними очагами повреждения коры островковой доли наблюдается более выраженная активация СНС в течение первых 5 дней после эпизода ОНМК. У них также отмечалось большее число случаев развития аритмий, удлинение интервала QT, снижение вариации ритма сердца (BPC), повышение показателей АД ночью и более высокая вероятность развития внезапной смерти, чем при левосторонних очагах (Samuels M., 2007). Левосторонние повреждения могут приводить как к симпатическим, так и парасимпатическим эффектам (например, брадикардии и гипотензии); нередко наблюдается снижение барорефлекторной чувствительности (Moghimi N., et al., 2013, Raza F., et al., 2014, Zaroff J. G., et al., 2000, Ringleb P.A., et al., 2008).

В связи с тем, что правое и левое полушария головного мозга человека имеют различия в осуществлении когнитивных, моторных, сенсорных и вегетативных процессов, у пациентов с очаговой патологией может быть целесообразным учет латерализации очага повреждения при формировании индивидуальных программ реабилитации и определении прогноза заболевания. В метаанализе с участием 1644 пациентов, проведенном Дж.Н. Финком (J.N. Fink) и его коллегами, показатель шкалы NIHSS был статистически выше у пациентов с левополушарными инсультами по сравнению с правополушарными. Различий в показателях шкалы Ренкина, смертности или частоте фатальных осложнений со стороны сердечной деятельности в данном исследовании получено не было (Fink N.J., 2008). В работе Дж. Хелениус (J. Helenius) с соавторами показано, что инфаркты левого полушария головного мозга, выраженный лейкоареоз и объем очага ишемии являются факторами, ассоциированными с тяжестью неврологического дефицита по шкале NIHSS (Helenius J., 2016).

В связи с тем, что инсула расположена в бассейне средней мозговой артерии, ее структуры нередко повреждаются в результате ОНМК. Важное значение может иметь тип нарушения мозгового кровообращения - ИИ, внутричерепное кровоизлияние или САК. В ряде исследований показано, что ОНМК по ишемическому типу в бассейне средней мозговой артерии, приводя к гибели нейронов инсулы, способствует повышению активности соответствующих структур противоположной стороны и подкорковых вегетативных центров, тогда как САК с локализацией в области сильвиевой борозды, может стимулировать кору островковой доли механически и химически, нарушая активацию других вегетативных структур. В некоторых исследованиях правополушарные инсульты ассоциировались с большей вероятностью развития тахикардий и внезапной смерти, тогда как левосторонние очаги характеризовались развитием симптоматики со стороны как СНС, так и ПСНС (Moghimi N., et al., 2013, Raza F., et al., 2014, Zaroff J. G., et al., 2000, Ringleb P.A., et al., 2008). Таким образом, по данным литературы нет однозначного мнения о клинических проявлениях вегетативных нарушений левосторонних и правосторонних повреждений головного мозга, что требует дальнейших исследований.

## **1.2. Клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования в диагностике цереброкардиального синдрома**

### **1.2.1. Лабораторная и морфологическая характеристика синдрома**

Установлено, что в остром периоде ишемического инсульта наблюдается гиперсимпатикотония с высвобождением местных и системных катехоламинов (КА), вызывающих обратимое повреждение кардиомиоцитов, развитие ангиоспазма и, как следствие, ишемию миокарда (Dorrance A.M., Fink J., 2015; Manea M.M. et al., 2015).

Голубое пятно (*locus coeruleus*, лат.), расположенное на дне четвертого желудочка, содержит самую большую концентрацию КА нейронов в ЦНС, и в

стрессовых ситуациях обеспечивает выброс норадреналина. Это важнейшая область мозга, участвующая в регуляции гомеостаза и получающая информацию от гипоталамуса, поясной извилины, амигдалы и других структур. При развитии ЦКС системные эффекты лишь на 2 - 8% обеспечиваются норадреналином, вырабатываемым в надпочечниках. Развитие некрозов миокарда обуславливается норадреналином, высвобождаемым из симпатических нервных окончаний в миокарде. Адреналэктомия в экспериментах на лабораторных животных не приводила к уменьшению проявлений стресс-ассоциированной кардиомиопатии, что доказывает преимущественную роль местных, а не системных КА в развитии цереброкардиальной патологии (Osteraas N.D., Lee V.H., 2017; Pelliccia F. et al., 2017).

При формировании ЦКС, КА высвобождаются из терминалей симпатических нервных окончаний. При этом происходит активация бета-адренергических рецепторов и усиливается синтез аденилатциклазы, образование циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), стимулирующих окислительные процессы и активацию протеинкиназы А. Данный фермент способствует фосфорилированию структурных белков ионных каналов (натриевых, калиевых, кальциевых) и основных белков, вовлеченных во внутриклеточный кальциевый обмен (фосфоламбан, тропонин I, белки рианодин-чувствительного канала и т.д.), провоцирующих развитие аритмий. КА стимулируют вход кальция в клетку и повышение его внутриклеточной концентрации, а также способствуют усилению выходящего тока калия. Как следствие, происходит укорочение фазы реполяризации и продолжительности потенциала действия (Лиманкина И.Н., 2009; Dorrance A.M., Fink J., 2015; Japundzic-Zigon N. et al., 2017).

Описано три вида миокардиальной клеточной гибели при ЦКС: 1) коагуляционный некроз, являющийся основным видом повреждения при инфаркте миокарда и сопровождающийся гибелью клеток в атоническом

состоянии, без миофибриллярных повреждений; 2) колликвационный миоцитоз; 3) коагуляционный миоцитоз, при котором наблюдается гибель клеток в гиперконтрактильном состоянии, с ранним повреждением миофибрилл. Помимо случаев ЦКС, коагуляционный миоцитоз наблюдается в зонах реперфузионного повреждения очагов ишемии у пациентов с пересадкой сердца, с синдромом «каменного сердца», при внезапной смерти и у пациентов с гиперкатехоламинемией, например, при феохромоцитоме. Эти очаги имеют тенденцию к кальцификации и мультифокальный характер распространения с преимущественной субэндокардиальной локализацией. По данным Н.Д. Остераас (N.D. Ostersaas), коагуляционный миоцитоз наблюдается у 90% пациентов с геморрагическим инсультом, у 75% пациентов с САК и до 50% случаев описано у пациентов с ИИ (Samuels M.A., 2007; Ostersaas N.D., Lee V.H., 2017).

У 10-45% пациентов в остром периоде ИИ наблюдается повышение уровня кардиоспецифических маркеров, коррелирующее с тяжестью сердечно-сосудистых осложнений, например, развитием аритмий или ишемии миокарда (Dorrance A.M., Fink J., 2015).

Показано, что концентрация миоглобина в сыворотке крови выше у пациентов с ОНМК в тяжелом состоянии по сравнению с пациентами средней степени тяжести (Manea M.M., et al., 2015). Имеются данные о повышении концентрации МВ-фракции креатинфосфокиназы (КФК-МВ) в некоторых случаях ИИ без кардиальной патологии. Обращает на себя внимание, что тропонин Т, будучи более чувствительным и специфичным маркером повреждения миокарда, редко повышается при ОНМК. Это указывает, как правило, на некардиогенный характер повышения КФК-МВ. Отмечается, что уровень КФК-МВ на фоне ИИ характеризуется более медленным повышением по сравнению с его ростом на фоне острого коронарного синдрома и коррелирует с проявлениями ЭКГ-патологии у таких пациентов (Dombrovski K., Lascowitz D., 2014; Manea M.M., et al., 2015; Ostersaas N.D., Lee V.H., 2017).

Тропонин Т, реагируя даже на минимальные явления ишемии, может затруднять дифференцировку некроза от транзиторной дисфункции миокарда. Несмотря на то, что данный маркер нечасто повышается у пациентов с ЦКС, при ИИ тяжелой степени на фоне повышения концентраций тропонина Т происходит более частое развитие нарушений ритма сердца и отмечается более высокая кардиогенная летальность (Dombrovski K., Lascowitz D., 2014; Manea M.M., et al., 2015; Osteraas N.D., Lee V.H., 2017). Мозговой натрийуретический пептид (МНП) – это нейрогормон, продуцирующийся в ответ на повышение давления и объема жидкости в сосудистом русле и напрямую влияющий на ткани почки, ингибируя эффекты симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Клинические эффекты МНП при ЦКС изучены недостаточно. Выявлено повышение МНП в остром периоде ИИ в ответ на активацию СНС (Manea M.M., et al., 2015; Osteraas N.D., Lee V.H., 2017).

### **1.2.2. Клинические и электрофизиологические проявления ЦКС**

Традиционно считается, что СНС и ПсНС, обеспечивая вегетативную регуляцию сердечно-сосудистой деятельности, работают как антагонисты, хотя их взаимодействие происходит более сложным образом. Синергическое влияние СНС и ПсНС проявляется при сокращениях миокарда, в патогенезе фибрилляции предсердий и при регуляции внутриклеточного обмена кальция. В норме повышение тонуса СНС уменьшает продолжительность потенциала действия и снижает трансмуральную дисперсию реполяризации. При наличии таких заболеваний, как сердечная недостаточность или при удлинении интервала QT, повышение симпатического тонуса становится потенциальным провокатором аритмий. Влияние СНС на предсердия и желудочки проявляется сходным образом, в то время как ПсНС - отличается. В желудочках вагусные влияния увеличивают длительность потенциала действия и эффективный рефрактерный период, тогда как в предсердиях происходит снижение

рефрактерного периода, повышается пространственная электрофизиологическая гетерогенность и укорачивается продолжительность потенциала действия. Эти особенности могут объяснить, почему вагусные влияния аритмогенны в предсердиях, но антиаритмогенны в желудочках, тогда как симпатические влияния провоцируют развитие аритмий в обоих случаях (Лиманкина И.Н., 2009; Shen M.J., Zipes D.P., 2014).

В большинстве случаев ЦКС выявляется при проведении ЭКГ. К наиболее частым нарушениям можно отнести аномалии сегмента ST, отрицательные волны T, волны U, отклонение электрической оси сердца влево, удлинение интервала QT, фибрилляцию предсердий (ФП), наджелудочковую и желудочковую тахикардии, брадиаритмии (дисфункции синусового узла, атриовентрикулярные блокады). Нарушения реполяризации, такие как изменение волн T и сегмента ST, повышают вероятность перехода экстрасистолии в желудочковую тахикардию или фибрилляцию. Все изменения на ЭКГ, связанные с ЦКС, обычно проявляются в первые две недели после эпизода ОНМК (Samuels M.A., 2007; Katsanos A.H., et al., 2012; Dombrovski K., Lascowitz D., 2014; Finsterer J., Wahbi K., 2014; Manea M.M., et al., 2015; Osteraas N.D., Lee V.H., 2017).

Одной из наиболее часто встречающихся аритмий является ФП, в пять раз повышающая риски тромбоэмболии и сердечно-сосудистых осложнений. Показано, что дебют ФП может быть спровоцирован одновременной стимуляцией как симпатического (звездчатый узел), так и парасимпатического (блуждающий нерв) звена ВНС. Вероятно, это обусловлено тем, что симпатическая активация приводит к увеличению кальциевого обмена, в то время как стимуляция вагуса укорачивает рефрактерный период в предсердиях. Все это приводит к повышению натрий-кальциевого градиента, что является провоцирующим фактором развития аритмий (Shen M.J., Zipes D.P., 2014; Ernst G., 2017).

Помимо электрофизиологических нарушений при ЦКС могут развиваться систолическая и диастолическая дисфункции. Систолическая дисфункция проявляется транзиторной гипокинезией стенок сердца и наблюдается у 13-29% пациентов с ИИ. Данное состояние увеличивает риски развития ФП и внутрибольничной летальности у пациентов с ОНМК. Диастолическая дисфункция характеризуется повышением конечно-диастолического давления в желудочках и симпатического тонуса, что приводит к повреждению эндотелия и развитию гиперкоагуляции (Finsterer J., Wahbi K., 2014; Manea M.M., et al., 2015).

Важную роль в диагностике и оценке рисков аритмий играет суточное мониторирование по Холтеру. При развитии гиперсимпатикотонии происходит снижение ВРС, что является важным прогностическим фактором развития аритмий, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда и внезапной кардиальной смерти. Гиперактивация ПсНС провоцирует развитие таких состояний, как синоатриальные и атриовентрикулярные блокады, синдром Бругада или пролонгирование интервала QT, особенно в ночные и предутренние часы (Manea M.M., et al., 2015). К преимуществам суточного мониторирования можно отнести возможность исследования циркадных ритмов АД и ЧСС с выявлением недостаточного или избыточного снижения данных показателей в ночные часы, отражающего дисбаланс вегетативной регуляции ССС пациента.

### **1.2.3. Циркадные ритмы и регуляция сердечной деятельности**

Большинство биологических процессов имеет ритмический характер. К важнейшим структурам, контролирующим циркадные ритмы в организме человека, относятся супрахиазмальные ядра гипоталамуса, которые, получая информацию с сетчатки глаза о состоянии освещенности, передают сигналы к другим вегетативным центрам. Нарушение циркадной регуляции описано при многих сердечно-сосудистых заболеваниях, ожирении, сахарном диабете 2



типа (СД 2 типа) и артериальной гипертензии (АГ), а также при различных поражениях ЦНС (ОНМК, сосудистой деменции, болезни Альцгеймера, синдроме Кушинга) и других состояниях (Portaluppi F. et.al., 2012).

Величина систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления изменяется в течение суток в определенном ритме, во многом детерминированном генетически. В норме у пациентов происходит снижение ночного АД на 10-20% от исходного дневного уровня и наблюдается два подъема АД в течение дня – утренний и дневной с небольшим спадом между ними. У людей молодого возраста утреннее повышение АД составляет порядка 20-25 мм рт.ст., в то время как в пожилом возрасте, ввиду снижения эластичности сосудов, подъем может достигать 40-60 мм рт.ст. При нарушении циркадной регуляции можно наблюдать отсутствие снижения АД ночью (менее 10% от дневных показателей) или преобладание ночного АД над дневным. К снижению ночного АД более 20% могут приводить различные вегетативные нарушения, неадекватная схема приема гипотензивных препаратов или наличие «гипертонии белого халата». Нарушения циркадного ритма АД могут приводить к сердечно-сосудистым нарушениям вплоть до внезапной смерти, при этом прогностическое значение в большей степени имеют ночные цифры АД по сравнению с дневными (Vemmos K.N., 2004; Sayk F. et al., 2007; Portaluppi F. et.al., 2012).

Большинство эпизодов ишемии миокарда приходится на время между 6:00 и 12:00 часами утра, в то время как второй, меньший по размеру пик, наблюдается около 18:00-20:00 часов. Утренние инфаркты миокарда отличаются наибольшим размером очага и имеют худшие исходы при тромболизисе (Portaluppi F. et.al., 2012). Это может быть связано с гиперактивацией СНС, утренним повышением АД и ЧСС, увеличением активности тромбоцитов, повышением концентрации вазоконстрикторных веществ (норадреналина и ренина), повышением вязкости плазмы крови и

уровня гематокрита. Каждый из данных показателей имеет циркадную ритмичность (Ay H. et al., 2006; Portaluppi F. et.al., 2012).

Определенные циркадные ритмы имеют наджелудочковые и желудочковые аритмии. На характер их суточного распределения не влияют ни принимаемые препараты, ни наличие ишемических нарушений, что говорит о существовании других провоцирующих факторов. Циркадный ритм большинства наджелудочковых аритмий изучен недостаточно, возможно, в связи с их относительно доброкачественным характером течения. Известно, что преобладание данного типа аритмий на 50% выше в дневное время по сравнению с ночным, а минимальная частота отмечается от полуночи до 2:00 часов ночи (Portaluppi F. et.al., 2012).

Отдельно следует рассматривать ФП в связи с тем, что ее провоцирующими факторами могут стать преобладание как СНС, так и ПсНС. По данным С.Д. Пьердоменико (S.D. Pierdomenico), у пациентов со снижением ночного давления менее 10% статистически более высокие риски развития ФП по сравнению с пациентами с нормальной циркадной регуляцией, вне зависимости от размеров левого предсердия, гипертрофии левого желудочка или показателей САД. Возможно, что более высокие цифры АД ночью приводят к более выраженной диастолической дисфункции и прогрессированию дилатации левого предсердия (Pierdomenico S.D. et al., 2008). Описана возможность сохранения циркадных колебаний ЧСС при наличии ФП, а также более быстрое прогрессирование сердечной недостаточности и повышение риска внезапной смерти у пациентов с ФП при отсутствии снижения ЧСС в ночное время (Hayano J. et.al., 1998; Hayano J. et.al., 2002; Corino V. et.al., 2015).

У пациентов с нарушениями ритма по типу замедления проведения электрического импульса наблюдаются различия в зависимости от типа аритмии. Так, атриовентрикулярные (AV) блокады описаны преимущественно в утренние часы, в то время как удлинения QT интервала наиболее часто

встречается в ночное время на фоне преобладания активности блуждающего нерва. Очевидно, меньшее количество АВ блокад в течение ночи связано с увеличением рефрактерности АВ узла под воздействием блуждающего нерва (Portaluppi F. et.al., 2012).

#### **1.2.4. Роль синдрома ночного апноэ в развитии нарушений вегетативной регуляции**

Синдром ночного апноэ (СНА) характеризуется эпизодами повторяющейся обструкции дыхательных путей во время сна, что приводит к временному снижению частоты или отсутствию дыхания, гипоксии и дисбалансу, вегетативной регуляции ССС организма (Dergacheva O. et al., 2014; Finsterer J., Wahbi K., 2014).

Существует представление, что СНА возникает из-за нарушений в работе высших вегетативных центров головного мозга, например, ростральной части продолговатого мозга или дорсолатеральной части моста. Описаны повреждения в дорсолатеральной и вентромедиальной префронтальной коре, инсуле, хвостатом ядре, поясной извилине, гиппокампе и парагиппокампальной коре, также сопровождающиеся СНА (Wszedybul-Winklewska M., et al., 2017).

Сведения о нарушении деятельности ВНС при СНА противоречивы. У пациентов с тяжелым течением СНА выявляются нарушения мозгового кровотока и транзиторные эпизоды гипоксии головного мозга, компенсируемые при восстановлении дыхания. У ряда пациентов отмечаются выраженные изменения вегетативных функций - нарушения барорефлекторного ответа, развитие АГ и дисбаланс сердечно-сосудистой регуляции на фоне гиперсимпатикотонии. Вероятно, активация СНС носит адаптивный характер и направлена на нормализацию кровоснабжения головного мозга. В течение эпизода апноэ мозговой кровотока может усиливаться до 200%, при возобновлении дыхания - резко снижаться,

восстанавливаясь затем до нормы. Однако, такие эпизоды могут сопровождаться нарушением перфузии мозга и ауторегуляции кровотока (O'Callaghan E.L. et al., 2014; Wszedybul-Winklewska M., et al., 2017).

Во время медленной фазы сна (non-REM) происходит выраженная активации ПсНС, приводящая в норме к снижению ЧСС и АД. В фазе быстрого сна наблюдается активация СНС с ростом этих показателей, в норме не превышающим таковые в дневное время. В отличие от бодрствования, фаза REM характеризуется ингибированием ПсНС и снижением барорефлекса. Это, вероятно, является причиной того, что нарушения ритма сердца и СНА гораздо чаще встречаются именно в этой фазе. Риск внезапной смерти в процессе REM сна в 1,2 раза превышает таковой в дневное время (Dergacheva O. et al., 2014).

### **1.2.5. Кардиомиопатия Такотсубо**

Близкой к ЦКС по клиническим проявлениям является кардиомиопатия Такотсубо (КмТ) или «синдром разбитого сердца». Она характеризуется транзиторной гипокинезией миокарда преимущественно в апикальных отделах левого желудочка, нарастанием кардиоспецифических маркеров, клиническими проявлениями острого коронарного синдрома (ОКС) на фоне психической или физической травмы (Лиманкина И.Н., 2009; Kastaun S. et al., 2016; Ono R., Falcao L.M., 2016).

Кардиомиопатия Такотсубо чаще встречается у женщин в постменопаузальном периоде и в 80% случаев возникает на фоне сильного эмоционального потрясения (смерть близкого человека, физическое насилие или пребывание в эпицентре природных катастроф) (Pelliccia F. et al., 2017).

Установлено, что у пациентов с КмТ нередко отмечается хроническое нарушение мозговой гемодинамики в областях, относящихся к высшим вегетативным центрам головного мозга: гиппокампе (преимущественно справа), базальных ядрах, инселе, амигдале, стволовых структурах, лобных

долях (Pellicia F. et al., 2017). В совокупности с анамнестическими данными о перенесенном остром стрессе характерные особенности повреждения миокарда дают основание рассматривать КмТ как одно из проявлений ЦКС (Pellicia F. et al., 2017, Kastaun S. et al., 2016).

Клинически КмТ проявляется болью в области сердца, одышкой, головокружением, что затрудняет дифференциальную диагностику с ОКС. По данным литературы, от 1 до 3% пациентов, госпитализированных по поводу ОКС, страдают КмТ (Pellicia F. et al., 2017). В отличие от классических проявлений ИБС у пациентов с КмТ часто отсутствуют выраженные атеросклеротические поражения артерий сердца и другие факторы риска сердечно-сосудистых осложнений. Кардиомиопатия носит обратимый характер, но у 5-22% пациентов имеется тенденция к повторению приступов с интервалом от 1 месяца до 10 лет (Kastaun S. et al., 2016, Pellicia F. et al., 2017). Такие кардиальные осложнения, как остановка сердца, кардиогенный шок, тяжелые желудочковые аритмии при КмТ возникают гораздо реже, чем при ОКС (Pellicia F. et al., 2017). Летальность пациентов с КмТ составляет от 1 до 5% (Osteraas N.D., Lee V.H., 2017).

При проведении ЭХО-кардиографии (ЭХО-КГ) примерно в 80% случаев у больных с КмТ отмечается расширение и гипокинезия верхушки сердца и левого желудочка на фоне гиперкинезии основания сердца. Это можно рассматривать как одно из проявлений «оглушенного» миокарда - особой формы дисфункции левого желудочка, характеризующейся наличием зон акинезии в жизнеспособном миокарде. Подтверждением этому может служить наблюдаемое при КмТ нарушение метаболизма глюкозы в тканях миокарда при отсутствии нарушения кровообращения в этих зонах, что характерно для «оглушенного» миокарда. Помимо классической картины гипокинезии апикальных отделов левого желудочка в редких случаях можно наблюдать гипокинезию только средних отделов сердца при повышении сократительной активности апикальных и базальных отделов, изолированную гипокинезию

правого желудочка, небольшие локальные участки гипокинезии или инвертированный вариант с гипокинезией преимущественно базальных отделов. На ЭКГ патологические изменения могут полностью отсутствовать или проявляться в виде выраженных ишемических нарушений. Возможен подъем сегмента ST, хотя высота подъема и размер очага обычно меньше тех, которые характерны для инфаркта миокарда. Следует отметить, что реципрокные изменения ST и аномальные зубцы Q не характерны для КМТ. Среди аритмических изменений наиболее часто встречается удлинение интервала QT (Лиманкина И.Н., 2009; Kastaun S. et al., 2016; Pellicia F. et al., 2017).

Зона повреждения миокарда при КМТ больше коррелирует с анатомией нервных волокон, чем с расположением коронарных сосудов и их ветвей. У пациентов отмечается гиперсимпатикотония с выбросом как системных КА, так и местных КА из свободных нервных окончаний. Большинство исследователей отмечают наличие микроинфарктов миокарда с явлениями коагуляционного миоцитолита вокруг симпатических нервных окончаний, что может быть результатом воздействия катехоламинов. Преимущественно апикальный характер повреждения миокарда при КМТ, вероятно, следует считать следствием более высокой плотности расположения бета2-адренорецепторов в данном отделе миокарда (Samuels M.A., 2007; Лиманкина И.Н., 2009; Kastaun S. et al., 2016; Pellicia F. et al., 2017; Zapundzic-Zigon N. et al., 2017).

Однако, в исследовании М Эслер (M. Esler), микроинфаркты миокарда не были обнаружены. Существует предположение, что в ряде случаев клиническая картина КМТ связана не с катехоламиновой токсичностью, а с повышением концентрации нейропептида Y (Esler M., 2016). Он также высвобождается из симпатических окончаний при стимуляции СНС и имеет вазоконстрикторные свойства. При этом нейропептид Y, в отличие от КА, не

провоцирует развитие нарушений ритма, что, возможно, объясняет небольшое число спонтанных аритмий при данном заболевании (Esler M., 2016).

Сходные нарушения отмечаются при реперфузионных повреждениях миокарда у пациентов с пересадкой сердца («синдром каменного сердца»), а также у пациентов с феохромоцитомой. В последнем случае наблюдается замедление проведения импульсов в миокарде, что говорит о развитии фиброзировании, в то время как у пациентов с КМТ никогда не отмечается подобных нарушений. Возможно, разница обусловлена длительным повышением концентрации системных КА при феохромоцитоме и, как следствие, - токсическим действием на миокард, тогда как при КМТ изменения носят транзиторный характер (Pellicia F. et al., 2017, Zapundzic-Zigon N. et al., 2017).

Учитывая пол и возраст подавляющего числа пациентов с КМТ, нельзя исключить влияние постменопаузы, так как в условиях дефицита воздействия эстрогена на миокард усиливаются влияния СНС с развитием вазоконстрикции и снижением активности блуждающего нерва (Лиманкина И.Н., 2009; Kastaun S. et al., 2016).

Важным диагностическим критерием повреждения миокарда является рост концентрации в крови кардиоспецифических маркеров, в особенности тропонинов и натрийуретического пептида. В некоторых случаях повышения концентраций тропонинов не отмечается, тогда как у отдельных пациентов она может достигать цифр, сопоставимых с инфарктом миокарда. Наиболее часто отмечается умеренное повышение данного кардиомаркера, не коррелирующее с массивной зоной гипокинезии миокарда. Концентрация натрийуретического пептида, напротив, в большинстве случаев повышается в 4-5 раз, что, вероятно, отражает степень дилатации камер сердца (Osteraas N.D., Lee V.H., 2017).

Предложено несколько вариантов диагностических критериев КМТ, наиболее известными из которых являются модифицированные критерии клиники Mayo (Madhavan M., Prasad A., 2010).

При постановке диагноза должны учитываться четыре критерия:

1. Транзиторная гипокинезия, акинезия или дискинезия средних сегментов левого желудочка с вовлечением верхушки или без нее, не соответствующее зонам кровообращения миокарда; в анамнезе возможно, но не всегда имеет место наличие психического или физического травмирующего фактора;
2. Отсутствие обструкции коронарной артерии;
3. Наличие ишемических изменений на ЭКГ (элевация сегмента ST, изменения зубца T), а также умеренного повышения тропонинов в сыворотке крови;
4. Отсутствие у пациента миокардита или феохромоцитомы.

Другие исследователи при составлении диагностических критериев указывали на структурные повреждения ЦНС, быстрое нарастание систолической или диастолической дисфункции сердца, транзиторный характер заболевания, что также целесообразно учитывать при постановке диагноза (Stevens RD, Nyquist PA., 2007; Kastaun S. et al., 2016).

### **1.3. Метаболический синдром. Метаболическая кардиомиопатия**

Метаболический синдром представляет собой совокупность нарушений обмена веществ, включающую центральное ожирение, атерогенную дислипидемию и резистентность к инсулину (ИР), ассоциированную с развитием СД 2 типа, а также АГ. Пациенты с МС имеют 5-кратный риск развития СД 2 типа и 3-кратный риск атеросклеротического поражения ССС. Все указанные компоненты взаимно усиливают патологическое влияние друг друга, что сопровождается прогрессированием системного воспалительного процесса с развитием сердечно-сосудистых осложнений. У больных,



страдающих МС, развивается метаболическая кардиомиопатия (КМП), усугубляющая проявления ЦКС (Ma S., Zhao H., Ji X. et al., 2015, Katsiki N, Mikhailidis DP., 2018, Theodorou K, Boon RA., 2018).

К наиболее частым сердечно-сосудистым заболеваниям, ассоциированным с МС, относят атеросклероз коронарных артерий, левожелудочковую гипертрофию, диастолическую дисфункцию, эндотелиальную дисфункцию, микроангиопатию (Шкун О., Boudina S., 2013).

Известно, что до 70% пациентов, перенесших ИИ, страдают МС. Это делает необходимым выявление его симптомов при обследовании пациентов с ОНМК (Петрова М.Н. и соавт., 2014). Критерии диагностики МС представлены в таблице 1.

**Таблица 1. Критерии диагностики метаболического синдрома (Aschner P. et al., 2006; Белоцерковцева Л.Д. и соавт., 2010; Pucci G. et al., 2017; Rochlani Y. et al., 2017)**

<b>Критерии</b>	<b>Всемирная организация здравоохранения, 2001</b>	<b>Европейское общество по изучению инсулинорезистентности, 1998</b>	<b>Международная федерация диабета, 2005</b>	<b>Американская кардиологическая ассоциация, 2005</b>	<b>Рекомендации всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), 2009</b>
<b>Условие постановки и диагноза</b>	ИР + любые два критерия	ИР + любые два критерия	Увеличение объема талии, основанное на средне-популяционных нормах + любые два критерия	Любые 3 критерия из 5	Увеличение объема талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин + 2 других критерия

Продолжение таблицы 1

<b>Инсулино-резистентность</b>	ИР (нарушение глюкозы натошак/нарушение толерантности к глюкозе)	Инсулин плазмы > 75 процентиля	-	-	ИР (нарушение глюкозы натошак/нарушение толерантности к глюкозе)
<b>Глюкоза крови</b>	нарушение глюкозы натошак/нарушение толерантности к глюкозе/сахарный диабет 2 типа	нарушение глюкозы натошак/нарушение толерантности к глюкозе, за исключением сахарного диабета	$\geq 100$ мг/дл	$\geq 100$ мг/дл (включая сахарный диабет)	Гипергликемия натошак $\geq 6,1$ моль/л

## Продолжение таблицы 1

Дислипидемия	ТГ $\geq 1,69$ ммоль/л, ЛПВП $< 0,90$ ммоль/л у мужчин и $1,01$ ммоль/л у женщин	ТГ $\geq 1,69$ ммоль/л, ЛПВП $< 1,01$ ммоль/л у женщин и мужчин	ТГ $\geq 1,69$ ммоль/л или проведение терапии, направленной на снижение ТГ, ЛПВП $< 1,03$ ммоль/л у мужчин и $1,29$ ммоль/л у женщин, или проведение специфической терапии	ТГ $\geq 1,69$ ммоль/л или проведение терапии, направленной на снижение ТГ, ЛПВП $< 1,03$ ммоль/л у мужчин и $1,29$ ммоль/л у женщин, или проведение терапии, направленной на повышении ЛПВП	ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л или проведение терапии, направленной на снижение ТГ, ЛПВП $< 1,00$ ммоль/л у мужчин и $1,20$ ммоль/л у женщин, повышение ЛПНП $> 3$ ммоль/л
--------------	--	--	---	--	---

## Продолжение таблицы 1

<b>Артериальное давление</b>	$\geq 140/90$ мм рт.ст.	$\geq 140/90$ мм рт.ст. или прием гипотензивных препаратов	$\geq 130/85$ мм рт.ст. или гипотензивная терапия	$\geq 130/85$ мм рт.ст. или гипотензивная терапия	$\geq 130/85$ мм рт.ст.
<b>Ожирение</b>	Объем талия/бедра мужчины $> 0,9$ , женщины $> 0,85$ или ИМТ $> 30$ кг/м <sup>2</sup>	Объем талии $\geq 94$ см у мужчин и 80 см у женщин	Объем талии $\geq$ 94 см	Объем талии $\geq 102$ см у мужчин и 88 см у женщин	более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин
<b>Дополнительно</b>	Микроальбуминурия	-	-	-	-

Сокращения: ТГ – триглицериды, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности.

### 1.3.1. Нарушение метаболических процессов при ожирении

Ожирение ассоциируется с дислипидемией, характеризующейся повышением плазменного уровня ТГ и аполипопротеина В, а также снижением ЛПВП. Повышение массы висцерального жира приводит к увеличению в плазме крови свободных жирных кислот (СЖК), транспортирующихся по системе воротной вены к печени, способствуя развитию в ней жировой дистрофии, повышению синтеза ТГ, секреции липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и активации катаболизма ЛПВП. При МС гиперинсулинемия на фоне растущей ИР вносит свой вклад в данный процесс, активируя липогенез и способствуя дальнейшей гиперпродукции липидов (Chezh M.P., 2017; Upadhyay J. et al., 2017).

Висцеральный жир метаболически более активен, чем подкожный. Он продуцирует такие биологически активные вещества, как ингибитор активатора плазминогена, способствующий поддержанию протромбинового статуса и гепарин-связывающий фактор роста, ассоциированный с ремоделированием сосудов и пролиферацией гладкомышечных клеток (Armani A. et al., 2017; Chezh M.P., 2017; Rochlani Y. et al., 2017; Upadhyay J. et al., 2017).

СЖК и ТГ активируют провоспалительный фенотип макрофагов жировой ткани и печени, что в норме способствует активации иммунитета, а при избытке СЖК приводит к поддержанию хронического провоспалительного статуса и нарушает метаболизм периферических тканей (Hayden M.R., et al., 2006; Guillemot-Legrис O., Muccioli G.G., 2017; Rochlani Y. et al., 2017; Zmora n. et al., 2017).

Ежегодно 3,2 миллиона человек в мире умирают от осложнений, связанных с сахарным диабетом. Это заболевание в 2,9 раз увеличивает риски развития ОНМК и описывается в 80% летальных случаев на фоне сердечно-сосудистых заболеваний. Стоит отметить, что у пациентов с ИР или СД 2 типа наблюдается тенденция к развитию ИИ без предшествующих транзиторных

ишемических атак, наличие которых обычно позволяет значительно раньше начинать профилактические меры (Aschner P., et al., 2006).

В настоящее время существует точка зрения, согласно которой первичным звеном в развитии ИР и СД 2 типа является повышение СЖК в плазме крови. Это ведет к снижению чувствительности тканей к инсулину и нарушению обмена глюкозы. Повышение концентрации СЖК у таких пациентов возникает в результате употребления большого количества жирной пищи и развития ожирения по центральному типу (Mittra S. et al., 2008).

При развитии ИР в жировой ткани нарушается инсулин-опосредованное ингибирование липолиза, что ведет к повышению СЖК, снижению транспорта глюкозы в клетках периферических тканей и стимуляции глюконеогенеза. Высокие концентрации СЖК также токсичны для бета-клеток поджелудочной железы, испытывающей перегрузку на фоне гипергликемии, и усугубляют прогрессирование СД 2 типа (Hayden M.R., et al., 2006; Rochlani Y. et al., 2017).

ИР способствует девятикратному риску развития АГ ввиду снижения вазодилататорного эффекта инсулина и повышения вазоконстрикторного эффекта СЖК. Прогрессированию гипертензии способствует также развивающаяся при ИР активация СНС и обратный захват натрия в почках, активация коагуляционного каскада и высвобождение провоспалительных цитокинов. На фоне гиперсимпатикотонии активируется высвобождение КА, обладающих липолитическим эффектом и способствующих дальнейшему повышению концентрации СЖК в плазме крови пациентов. Также наблюдается рост концентрации ангиотензина II, вырабатываемого жировой тканью. Активируются процессы свободно-радикального окисления, приводящие к эндотелиальной дисфункции, окислению ЛПНП, агрегации тромбоцитов. Дополнительно на фоне несбалансированной диеты с высоким содержанием соли происходит нарушение гемодинамики с ростом АД и объема плазмы крови, приводящее к поражению почечных структур. Это способствует росту общего периферического сопротивления сосудов и

дальнейшему прогрессированию гиперсимпатикотонии В исследовании Systolic Hypertension in Europe было специально подчеркнуто, что снижение АД уменьшает частоту инсульта на 73% у пациентов с СД 2 типа, тогда как у пациентов без СД – только на 38%. (Hayden M.R., et al., 2006; Rochlani Y. et al., 2017; Vegiopoulos A. et al., 2017).

### **1.3.2. Роль нарушений цитокиновой регуляции в развитии метаболического синдрома и заболеваний сердечно-сосудистой системы**

За последние 30 лет в развитых странах произошел двукратный рост ожирения среди детей и взрослых и трехкратный – среди подростков. Отмечается, что повышение индекса массы тела (ИМТ) до 30-35 кг/м<sup>2</sup> в среднем укорачивает продолжительность жизни на 2-4 года, до 40-45 кг/м<sup>2</sup> - на 8-10 лет (Arnoldussen I.A.C., et al., 2014).

Ожирение рассматривается как совокупность генетических, метаболических, поведенческих факторов и факторов окружающей среды, к которым можно отнести снижение физической активности, высококалорийную диету и использование медикаментов с побочным эффектом в виде повышения массы тела. Ожирение может быть следствием гипотиреоза, синдрома Кушинга, дефицита гормона роста, гипоталамических нарушений и других состояний, которые надо учитывать при проведении дифференциальной диагностики МС (Harding JL, et al., 2018, Sommer A, et al, 2018).

В последние десятилетия предметом пристального внимания остается вопрос о роли жировой ткани в регуляции метаболических процессов. Адипоциты наравне с макрофагами, лейкоцитами и другими клетками продуцируют значительное количество биологически активных веществ, таких как интерлейкины 1, 6 и 8, функционируя как единый эндокринный орган. Нарушение нормального функционирования жировой ткани приводит к развитию воспалительных процессов и сбоем в цитокиновой регуляции



организма, способствуя развитию как МС, так и сосудистых заболеваний, в том числе ОНМК (Singal P. K., et al., 1982, Ulrich-Lai Y.A., 2009, Tuttolomondo A., et al., 2012, Raggi P, et al, 2018).

Фактор некроза опухолей-альфа (ФНО- $\alpha$ ) и интерлейкин 6 (ИЛ-6) являются важными провоспалительными цитокинами (ПЦ). Они участвуют в развитии инсулинорезистентности на фоне ожирения и способствуют секреции свободных жирных кислот. Это приводит к усилению глюконеогенеза и росту инсулинорезистентности, а также нарушению дифференцировки адипоцитов и поддержанию хронического воспаления (Gustafson B., 2010; Bieghs V., Trautwein C., 2013). Существует предположение, что данные вещества также участвуют в развитии атеросклероза посредством NF- $\kappa$ B-опосредованного пути и нарушают макро- и микроциркуляторные процессы в организме (Esser N. et al., 2014).

Цитокиновые рецепторы располагаются не только на соматических клетках, но и в различных структурах головного мозга, например, на глиальных клетках (микроцитах и астроцитах), нейронах и клетках эндотелия. В экспериментах на лабораторных животных показано, что эндолюмбальное введение ПЦ, таких как интерлейкин 1-бета (ИЛ 1- $\beta$ ), ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , оказывает существенное влияние на рост АД, развитие гиперсимпатикотонии и ремоделирование миокарда, увеличение концентрации ренина, альдостерона и вазопрессина. Также под воздействием ПЦ происходит активация свободнорадикального окисления, поддерживающего воспаление нервной ткани, достаточно выраженного в высших вегетативных центрах (ростральные вентролатеральные отделы продолговатого мозга, ядро одиночного пути, паравентрикулярные ядра и др.) (Szczepanska-Sadowska E. et al., 2010; Shi P. et al., 2010; Kishi T., 2016).

В острейшем периоде ОНМК в зоне ишемии происходит активация металлопротеиназ и повышение концентрации провоспалительных цитокинов (ФНО $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8), ухудшающее течение инсульта и приводящее к

повреждению гематоэнцефалического барьера. При этом в первые 24 часа после эпизода ишемии наблюдается снижение концентрации противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10), продуцируемых лейкоцитами и макрофагами (Cieslak M. et al., 2013; Amantea D. et al., 2015).

Среди всех цитокинов в очаге ишемии первым синтезируется ФНО $\alpha$ , концентрация которого возрастает в 40-60 раз. Провоспалительные цитокины не имеют тенденции появляться изолированно, в связи с чем формируется целый каскад ПЩ, возникающих в ответ на экспрессию ФНО $\alpha$ , в частности, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и другие биологически активные вещества. ФНО $\alpha$  при ОНМК участвует в активации лейкоцитов и тромбоцитов, стимулирует высвобождение эндотелина и фактора Виллебранда. Нельзя исключить роль данного цитокина в нарушении метаболизма фосфатидилхолина и сфингомиелина в мозговой ткани. Высокие концентрации ФНО $\alpha$  наблюдаются в плазме крови первые 24 часа после эпизода ишемии, сохраняясь в ликворе до 3 месяцев и положительно коррелируя с размером очага поражения. При этом имеются противоречивые данные о нейропротективном действии ФНО $\alpha$ , реализуемом преимущественно в подостром периоде ОНМК (Lambertsen K.L. et al., 2012; Cieslak M. et al., 2013).

Провоспалительный цитокин ИЛ-1 $\beta$  после высвобождения под действием ФНО $\alpha$ , стимулирует синтез ИЛ-2, ИЛ-6 и ФНО $\gamma$  лимфоцитами, макрофагами и эндотелиальными клетками, способствуя адгезии Т-лимфоцитов к клеткам эндотелия и поддержанию хронического воспаления в тканях (Cieslak M. et al., 2013).

Роль ИЛ-6 при ОНМК требует дальнейшего изучения в связи с наличием как про- так и противовоспалительной активности. Рост концентрации ИЛ-6 наблюдается в первую неделю после эпизода ОНМК, положительно коррелируя с тяжестью состояния и размером очага. Он опосредованно влияет на активацию лейкоцитов, стимулирует выработку хемокинов и молекул адгезии. При этом он также способствует реализации противовоспалительных

эффектов, снижая выработку ФНО $\alpha$  и стимулируя ангиогенез преимущественно в подостром периоде (Cieslak M. et al., 2013).

Получены данные о неодинаковой концентрации цитокинов в плазме крови при различных подтипах ОНМК. Например, кардиоэмболический инсульт приводит к большему повышению провоспалительных цитокинов по сравнению с лакунарным инсультом. В настоящее время изучается возможность использования ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ИЛ-10 как маркеров тяжести ОНМК и оценки его прогноза (Tuttolomondo A. et al., 2008; Lambertsen K.L. et al., 2012).

### **1.3.3. Роль ЦНС в развитии ожирения**

В развитии ожирения играет роль нарушение функций таких структур ЦНС, как гипоталамус, лимбическая система и так называемая «система вознаграждения» (локализуемая в коре, базальных ганглиях и промежуточном мозге) (Upadhyay J. et al., 2017).

В исследованиях на лабораторных животных показано, что высокожировая диета приводит к активации нейровоспаления уже в первые 2-3 недели, значительно опережая развитие ожирения и ИР. При этом происходит нарушение нейрогенеза и активация астроцитов с увеличением концентрации провоспалительных цитокинов, в частности, ФНО $\alpha$ . Важную роль играет воспаление в структурах гипоталамуса, приводящее к развитию глиоза и нарушению энергетического обмена в организме (Guillemot-Legris O., Muccioli G.G., 2017, Chezh M.P., 2017; Upadhyay J. et al., 2017).

При поражении гипоталамуса происходит изменение работы меланокортиновой системы, экспрессирующей орексигенные (повышающие аппетит) и антиорексигенные белки. К первым относится агути-подобный белок и нейропептид Y, ко вторым – производные проопиомеланокортина (ПОМК). При развитии МС вначале увеличивается высвобождение ПОМК и его производных, однако, растущая резистентность к инсулину и лептину

приводит к снижению катаболических процессов в организме и дальнейшему росту ожирения. Описано также генетически обусловленное повышение концентрации орексигенных агутин-подобных белков, приводящее к росту аппетита и снижению катаболических процессов (Jais A., Bruning J.S., 2017; Uradhuay J. et al., 2017).

При развитии нейровоспаления наблюдается нарушение вегетативного баланса организма с развитием гиперсимпатикотонии и снижением чувствительности бета-адренорецепторов. Повышение концентрации лептина на фоне ожирения приводит к росту ЧСС и АД. Также происходит снижение парасимпатической активности блуждающего нерва, приводящее к изменению работы внутренних органов (Turer A.T., et al., 2013; Jais A., Bruning J.S., 2017; Maldonado-Ruiz R., 2017).

#### **1.3.4. Клинико-морфологические особенности метаболической кардиомиопатии**

Метаболический синдром является важнейшим фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений, наиболее характерными из которых являются систолическая и диастолическая дисфункция, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), системный атеросклероз, ишемическая болезнь сердца. Он обуславливает также развитие вегетативной нейропатии. На тканевом уровне для МС характерно наличие макро- и микрососудистого поражения, мышечно-клеточной гипертрофии и фиброза, дегенерации вегетативных нервов, приводящей к функциональной денервации сердца. В совокупности указанные патологические изменения рассматриваются как проявление метаболической КМП.

На фоне ИР формируется особый вид метаболической КМП с развитием диастолической дисфункции левого желудочка и фиброзом миокарда с нарушениями по рестриктивному типу, на фоне чего впоследствии развивается систолическая дисфункция с ХСН. Гипергликемия обладает

токсическим эффектом на клетки эндотелия, что приводит к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. В результате происходит развитие фиброза и накопление конечных продуктов гликирования белков, сопровождаясь увеличением толщины комплекса интима-медиа в сосудистой стенке. Гипергликемия активирует свободно-радикальное окисление и развитие оксидативного стресса, способствующее увеличению проницаемости сосудов, на фоне чего формируется микроангиопатия. Происходит посттрансляционная модификация внеклеточных матриксных белков (к примеру, коллагенов) и внеклеточных кальциевых каналов, приводящих к развитию систолической и диастолической дисфункции (Giles T.D., Sander G.E., 2004; Hayden M.R., et al., 2006; Mandavia C.H., et al., 2012, Mandavia C.H., et al., 2013; Turer A.T., et al., 2013; Мальцева Л.М., Шишкин А.Н., 2013).

На фоне АГ развивается гипертрофия левого желудочка и фиброз в экстрацеллюлярном матриксе, приводящие к концентрическому ремоделированию миокарда с развитием диастолической дисфункции (Hayden M.R., et al., 2006).

Миокард, получающий в норме около 70% энергии за счет СЖК и 30% от других субстратов, включая глюкозу, на фоне ожирения и ИР начинает увеличивать долю используемых СЖК. Это приводит к накоплению токсических метаболитов СЖК (керамид и диацилглицерол) в тканях сердца. Липотоксичность ведет к дисфункции миокарда посредством генерирования свободных радикалов, нарушения инсулиновой регуляции, снижения сократимости в связи с изменением кальциевого обмена, развития дисфункции эндоплазматического ретикулама и митохондрий на фоне повышения потребности в кислороде (Mandavia C.H., et al., 2012, Mandavia C.H., et al., 2013; Turer A.T., et al., 2013; Isfort M. et al., 2015).

## **ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1. Общая характеристика обследованных больных**

Исследования проводились на базе СПб ГБУЗ «Александровская больница», СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница» и СПб КБ РАН в период 2015-2018 гг. Все пациенты проходили комплексное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование, носившее неинтервенционный описательный характер. Методом направленного отбора в исследование были включены 150 пациентов, составивших основную и две контрольные группы, в каждую из которых входило по 50 пациентов.

Пациенты основной группы (1 группа) были госпитализированы в Региональные сосудистые центры (РСЦ) СПб по экстренным показаниям с клиническими признаками острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу легкой и средней степени тяжести с сопутствующей патологией в виде метаболического синдрома (МС). Пациенты первой контрольной группы (2 группа), госпитализированные в РСЦ с ишемическим инсультом (ИИ), не имели МС. Пациенты второй контрольной группы (3 группа) страдали МС, но у них отсутствовали признаки ИИ, и они госпитализировались в стационар в плановом порядке.

При поступлении в стационар больным проводился сбор жалоб и данных анамнеза, терапевтический и неврологический осмотр. Пациенты с ОНМК по ишемическому типу проходили стандартное обследование, включающее клинический и биохимический анализ крови, компьютерную томографию головного мозга (КТ ГМ), ультразвуковую доплерографию брахиоцефальных артерий (УЗДГ БЦА), электрокардиографию (ЭКГ), а также суточное мониторирование по Холтеру, эхокардиографию (ЭХО-КГ). Проводилось тестирование по шкале инсульта Национального института здоровья (NIHSS), шкалам Ренкина, Ривермид, Глазго, шкале депрессии Бека, монреальской шкале оценки когнитивных функций (МОСА). Пациентам с метаболическим синдромом, поступавшим в плановом порядке в

терапевтическое отделение КБ РАН, проводились ЭКГ и суточное мониторирование ритма сердца по Холтеру, а также комплекс лабораторных исследований: клинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, липидограмма, коагулограмма. В рамках проводимого исследования 40 пациентам был сделан иммуноферментный анализ (ИФА) для оценки цитокинового спектра (фактор некроза опухолей альфа (ФНО-альфа), интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-6, ИЛ-10).

Диагноз МС выставлялся в соответствии с рекомендацией Международной диабетической федерации от 2005 года. По данным рекомендации основным критерием диагностики является увеличение объема талии, основанное на средне-популяционных нормах (более 94 см у мужчин и 80 см у женщин для европеоидов) и любые два дополнительных критерия. К ним относятся: повышение уровня гликемии  $\geq 100$  мг/дл (5,6 ммоль/л) или ранее диагностированный СД 2 типа; повышение уровня триглицеридов (ТГ)  $\geq 1,79$  ммоль/л или проведение терапии, направленной на снижение ТГ; снижение липопротеинов высокой плотности (ЛПВП)  $< 1,03$  ммоль/л у мужчин и  $1,29$  ммоль/л у женщин или проведение терапии по поводу дислипидемии; повышение артериального давления (АД)  $\geq 130/85$  мм рт.ст. или проведение гипотензивной терапии.

#### **Критерии включения:**

- Пациенты в остром периоде ОНМК по ишемическому типу в каротидном бассейне;
- Возраст от 45 до 90 лет;
- Атеротромботический, лакунарный, гемодинамический подтипы ишемического инсульта;
- Патогенетический вариант инсульта устанавливался в соответствии с критериями, предложенными научно-исследовательским институтом неврологии РАН (Верещагин Н.В. с соавт., 2002), и с международными критериями TOAST (Adams H.P. et al., 1993).

- Для первой и третьей групп: учет всех критериев соответствия рекомендациям Международной диабетической федерации от 2005 года.

#### **Критерии исключения:**

- Пациенты с ОНМК по геморрагическому типу;
- Пациенты с кардиоэмболическим подтипом инсульта и тяжелым течением ИИ (при NIHSS более 20 баллов)
- Пациенты с психотической симптоматикой и когнитивными нарушениями, препятствующими осмотру и сбору анамнеза;
- Пациенты с наличием острого воспалительного заболевания в момент исследования (острый бронхит, пневмония, пиелонефрит, острый цистит);
- Наличие в анамнезе до эпизода ОНМК инфаркта миокарда, миокардита, кардиомиопатии, эндоваскулярных вмешательств, пролапса митрального клапана, пороков сердца, застойной сердечной недостаточности, ревмокардита, выраженных тахи- и брадиаритмии, феохромоцитомы, онкологических заболеваний.
- Пациенты с сопутствующими заболеваниями центральной нервной системы (болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, черепно-мозговая травма, опухоли головного мозга).
- Наличие гипокалиемии, гипокальциемии, гипомагниемии, синдрома Кона, хронического алкоголизма.
- Прием до эпизода ОНМК и начала исследования антиаритмических препаратов, диуретиков (помимо калийсберегающих), антигистаминных, антибактериальных лекарственных средств, антагонистов допаминовых рецепторов, нейролептиков, антидепрессантов, анксиолитиков.

Основную (1 группу) составили 31 (62%) женщина и 19 (38%) мужчин, средний возраст  $68,3 \pm 9,4$  и  $61,5 \pm 11,8$  лет соответственно. Группу 2, куда



вошли пациенты с ОНМК без МС, составили 33 (66%) женщины и 17 (34%), мужчин, средний возраст  $68,1 \pm 10,2$  и  $58,4 \pm 12,5$  лет соответственно. В 3 группу вошли пациенты с МС, из них 24 (48%) - женщины и 26 (52%) - мужчины, средний возраст  $66,4 \pm 10,5$  и  $57,4 \pm 12,4$  лет соответственно.

Пациенты в группах были разделены на подгруппы в соответствии с классификацией возраста по ВОЗ на больных среднего (45-59 лет), пожилого (60-75 лет) и старческого возраста (76-90 лет). В первой группе в среднем возрасте находились 16 (32%) пациентов, в пожилом – 22 (44%), в старческом – 12 (24%) больных; во второй группе - 15 (30%), 24 (48%) и 11 (22%) пациентов соответственно. В третьей группе 17 (34%) больных было среднего возраста, 24 (48%) - пожилого и 9 (18%) - старческого.

Статистически значимых различий по полу и возрасту среди пациентов основной и контрольных групп выявлено не было.

## **2.2. Методы исследования**

### **2.2.1. Общеклиническое обследование**

По данным анамнеза оценивались:

- длительность заболевания, наличие артериальной гипертензии, проводимое лечение;
- наличие сахарного диабета второго типа в 1 и 3 группах и способ коррекции нарушения углеводного обмена;
- соответствие пациентов 1 и 3 групп критериям метаболического синдрома в соответствии с рекомендациями Международной диабетической федерации от 2005 года;
- наличие сопутствующих заболеваний и проведенных операций в течение жизни и исключения пациентов с перенесенным инфарктом миокарда, пороками сердца, миокардитами и эндоваскулярными вмешательствами.

Производилось измерение объема талии, ожирение диагностировалось при окружности талии у мужчин  $\geq 94$  см, у женщин  $\geq 80$  см.

Пациенты с ОНМК тестировались по шкале NIHSS, шкалам Ренкина, Ривермид, Глазго, шкале депрессии Бека, шкале МОСА.

### 2.2.2. Оценка лабораторных показателей

Клинический анализ крови выполнялся на автоматическом гематологическом анализаторе ADVIA 120 фирмы Bayer (Германия). Биохимический анализ крови выполнялся на автоматическом биохимическом анализаторе Olympus/Beckman Coulter AU 680 фирмы Beckman Coulter (США). Референсные значения показателей клинического и биохимического анализа крови представлены в таблицах 2 и 3.

**Таблица 2. Референсные значения показателей клинического анализа крови**

<b>Показатель</b>	<b>Референсное значение</b>
<b>Гемоглобин</b>	120-160 г/л
<b>Эритроциты</b>	3,5-5,5 $10^{12}/л$
<b>Гематокрит</b>	42 - 46%
<b>Тромбоциты</b>	150-380 $10^9/л$
<b>Лейкоциты</b>	4-9,5 $10^9/л$
<b>Нейтрофилы</b>	58-72%
<b>Лимфоциты</b>	19-37%

**Таблица 3. Референсные значения показателей биохимического анализа крови**

<b>Показатель</b>	<b>Референсное значение</b>
<b>Натрий</b>	136-145 ммоль/л

**Продолжение таблицы 3**

<b>Показатель</b>	<b>Референсное значение</b>
<b>Калий</b>	3,5-5,1 ммоль/л
<b>Креатинин</b>	50-111 мкмоль/л
<b>Мочевина</b>	2,5-9,2 ммоль/л
<b>Билирубин</b>	3,4-18 мкмоль/л
<b>Общий белок</b>	64-83 г/л
<b>Альбумин</b>	35-50 г/л
<b>Глюкоза</b>	3,89-6,0 ммоль/л
<b>Холестерин</b>	3,9-5,2 ммоль/л
<b>Триглицериды</b>	0,45-1,71 ммоль/л
<b>Липопротеины низкой плотности</b>	2,59-4,11 ммоль/л

**2.2.3. Эхокардиография**

В течение 1 суток с момента госпитализации пациентам выполнялась эхокардиография. Исследование проводилось на аппарате Philips iE33 компании Philips (Голландия) по стандартной методике. Оценивался размер полостей сердца, в особенности размер левого предсердия и желудочка, фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ), наличие концентрической гипертрофии миокарда, клапанной патологии.

Расчёт ФВЛЖ проводился по формуле  $ФВ = (КДО - КСО) / КДО \times 110\%$ . Где КДО – конечный диастолический объем, КСО – конечный систолический объем.

**2.2.4. Нейровизуализационные исследования**

Компьютерная томография головного мозга

Все пациенты с ОНМК в течение первых 40 – 45 минут проходили компьютерную томографию головного мозга без контрастирования на аппарате SOMATOM Definition AS фирмы Siemens (Голландия) для

исключения геморрагических очагов и другой церебральной патологии. В первые часы после ИИ обращалось особое внимание на ранние КТ-проявления полушарного ИИ. К ним относятся: утрата дифференцировки серого и белого вещества и сглаженность корковых извилин; ухудшение визуализации островка (утрата ребристого вида коры островка) и исчезновение нормальных очертаний лентикулярного ядра, которые проявляются выравниванием плотностей коры и белого вещества; ухудшение визуализации щелей субарахноидального пространства; симптом повышения плотности артерий (гиперденсивность стволов СМА или ЗМА, «симптом точки»); гиподенсивность в области предполагаемого очага; сдавление желудочков и смещение срединных структур (при выраженном отеке и большом очаге) (Трофимова Т.Н, с соавт., 2009). Критерием постановки диагноза ИИ в более поздние сроки поступления больного по результатам КТ ГМ было локальное снижение плотности серого вещества до 18-20 единиц по шкале Хаунсфилда (HU), при нормальных показателях серого вещества 30 – 35 HU, белого вещества 25-29 HU.

#### Ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий

В течение трех часов с момента поступления пациентам с ОНМК проводилась ультразвуковая доплерография брахиоцефальных сосудов на аппарате Philips iE33 компании Philips (Голландия). Оценивался диаметр сосудов и скорость кровотока по брахиоцефальным артериям, толщина слоя интима-медиа (ТИМ), наличие и степень стеноза на фоне атеросклеротического поражения артерий, наличие гипоплазии артерий.

Нормальными показателями ТИМ приняты значения 0,8-1,0 мм, локальное увеличение ТИМ более 1,3 мм с соответствующей ультразвуковой картиной расценивалось как наличие атеросклеротической бляшки.

### **2.2.5. Суточное мониторирование по Холтеру**

Пациентам всех групп в течение срока госпитализации проводилось суточное мониторирование по Холтеру с использованием системы «Кардиотехника» фирмы ИНКАРТ (Россия). Оценивалось наличие ишемических изменений, нарушений ритма сердца, рассчитывались показатели частоты сердечных сокращений (ЧСС), систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД) в течение суток с расчетом средних значений в дневное и ночное время. Также оценивались дополнительные параметры, характеризующие работу вегетативной нервной системы – циркадный индекс (ЦИ) и вариабельность сердечного ритма (ВРС).

### **2.2.6. Исследование цитокинового спектра**

У 40 пациентов (20 пациентов с ОНМК как с наличием МС, так и без него и 20 пациентов, страдающих МС) был проведен иммуноферментный анализ с определением концентрации ряда цитокинов в плазме крови. Определялись такие показатели как ФНО-альфа, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10. Оценка проведена с помощью наборов реагентов для иммуноферментного определения концентрации соответствующих цитокинов компании «Вектор-БЕСТ» (Россия).

### **2.2.7. Статистические расчеты**

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы Microsoft Excel 2016 и пакета программ прикладного статистического анализа Statistica компании Statsoft (США).

При проведении обработки применялись методы параметрической и непараметрической статистики. Методы описательной статистики включали в себя расчет среднего арифметического значения, медианы, моды, среднеквадратичного отклонения, интерквартильного размаха (ИКР), описания наибольших и наименьших значений выборки. Описание

параметров, подчиняющихся нормальному распределению, производилось по формуле «среднее арифметическое значение  $\pm$  среднеквадратичное отклонение». Описание параметров, не подчиняющихся нормальному распределению, проводилось по формуле «медиана (интерквартильный размах от 25 до 75 квартиля)». Проверка на нормальность распределения осуществлялась с использованием критерия Шапиро-Уилки. Для оценки межгрупповых различий признаков, имеющих непрерывное распределение, применялся U-критерий Манна-Уитни для двух несвязанных групп и критерий Краскела–Уоллиса для трех несвязанных групп. Для оценки качественных данных применялся критерий согласия Пирсона и точный критерий Фишера. Анализ зависимости между признаками осуществлялся путем вычисления коэффициента корреляции Спирмена. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы «р» в исследовании оставлял 0.05.

## **ГЛАВА III. АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИИ И СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ ПО ХОЛТЕРУ У ПАЦИЕНТОВ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА**

Для оценки сердечно-сосудистых нарушений у пациентов с ОНМК, протекающем на фоне МС, были проанализированы результаты суточного мониторинга по Холтеру, ЭХО-кардиографии, клинических и биохимических исследований крови. В оценке вегетативной дисфункции и прогнозировании сердечно-сосудистых нарушений важное значение имеет анализ ЧСС, в частности, ее суточные колебания, показатели ЦИ, характер и частота аритмий и ишемических нарушений (Portaluppi F. et.al., 2012, Gulli G. et al., 2013).

### **3.1. Анализ результатов электрокардиографии и суточного мониторинга по Холтеру**

#### **3.1.1 Исследование сердечного ритма**

По данным проведенных исследований средние показатели ЧСС в дневное время в 1 группе составили 72,5 уд/мин (ИКР 67,5; 80,0), во 2 группе - 72,5 уд/мин (65,0; 81,0), в 3 группе - 70,5 уд/мин (65,0;79,0). Статистически значимых различий выявлено не было (критерий Краскела-Уоллиса,  $p=0.817$ ).

Средние показатели ЧСС в ночное время составили в 1 группе 64,5 уд/мин (56,0; 70,0), во 2 группе - 61,5 уд/мин (55,0; 71,0), в 3 группе - 61,0 уд/мин (54,0; 66,0). При анализе средних показателей ночной ЧСС, статистически значимых различий в трех группах также выявлено не было ( $p=0.624$ ).

Исследование ЦИ во всех трех группах выявило его снижение: в 1 группе показатель составил 116% (110;124), во второй группе - 115% (108;121), в третьей группе - 119% (110;126), без статистически значимых различий ( $p=0.209$ ). В норме ЦИ составляет от 122 до 144% и является

результатом соотношения среднего дневного показателя ЧСС к среднему ночному, выраженного в процентах. Уменьшение ЦИ считается признаком поражения интракардиального аппарата сердца, снижения вагусной регуляции («вагусная денервация сердца»), повышения риска развития аритмий вплоть до возникновения внезапной смерти.

Учитывая наличие в группах больных разного возраста, пациенты были разделены на подгруппы в соответствии с классификацией ВОЗ (2001 г.): среднего (45-59 лет), пожилого (60-75 лет) и старческого (более 75 лет) возраста. При сравнении показателей средней дневной ЧСС, средней ночной ЧСС и ЦИ в различных возрастных подгруппах между тремя исследуемыми группами, выраженных различий выявлено не было. Однако, наиболее низкие показатели ЦИ определялись у пациентов с ФП. В исследование включались пациенты, не имеющие данного нарушения ритма в анамнезе; у всех больных ФП была выявлена в процессе проведения суточного мониторинга по Холтеру или ЭКГ. В 1 группе из 6 (12%) пациентов, страдавших фибрилляцией предсердий (ФП), у 5 была постоянная форма ФП и у 1 – пароксизмальная. Во 2 группе постоянной формой ФП страдали 8 (16%) пациентов. У больных с ФП в целом отмечались более низкие показатели ЦИ по сравнению с пациентами без аритмии в 1 группе - 112 (106;116) и 116 (107;123) соответственно,  $p=0.011$ . При этом уменьшение ЦИ у данной группы пациентов происходило за счет недостаточного снижения ЧСС в ночное время ( $p=0,013$ ). Сходные результаты отмечались во 2 группе: средний показатель ЦИ у пациентов с ФП составил 113,5 (102;116), тогда как у пациентов без ФП – 117 (110;123),  $p= 0.035$ , рисунок 1.



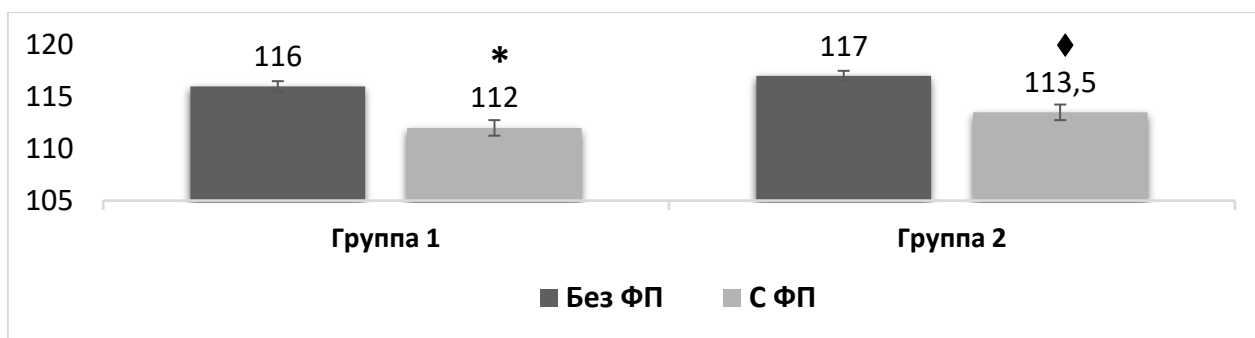


Рисунок 1. Средние показатели ЦИ у пациентов с ОНМК на фоне МС (1 группа) и без МС (2 группа) с ФП и без ФП. U-критерий Манна-Уитни: различия показателей пациентов 1 группы без ФП и пациентов с данной аритмией (\* $p=0.011$ ); U-критерий Манна-Уитни, различия результатов пациентов 2 группы без ФП и пациентов с данной аритмией (♦ $p=0.035$ ).

При проведении суточного мониторирования по Холтеру среди пациентов трех групп выявлены лица, страдающие наджелудочковыми и желудочковыми экстрасистолиями различных степеней градации: 27 (54%) человек в 1 группе, 24 (48%) и 23 (46%) пациента во 2 и 3 группах, соответственно. Показатель ЦИ у данных пациентов в среднем составлял 116% (108-121), статистически значимых различий в группах по этому показателю выявлено не было ( $p=0.113$ ).

Встречаемость экстрасистолий всех степеней градации (по Ryan) в зависимости от возраста представлены в таблице 4 в абсолютных числах и процентном соотношении. При статистическом анализе с применением точного критерия Фишера значимых различий между соответствующими подгруппами по возрасту выявлено не было. Однако, среди пациентов 1 группы старческого возраста доля пациентов с этим видом аритмии была выше, чем в аналогичных возрастных группах обследуемых пациентов (табл. 4).

**Таблица 4. Встречаемость экстрасистолий разных степеней градации в исследуемых группах в зависимости от возраста**

Возрастной состав обследуемых пациентов	1 группа		2 группа		3 группа	
	Число пациентов в группе	Частота экстрасистолии	Число пациентов в группе	Частота экстрасистолии	Число пациентов в группе	Частота экстрасистолии
<b>Средний возраст</b>	16	9 (56%)	15	7 (47%)	17	7 (41%)
<b>Пожилой возраст</b>	22	8 (36%)	24	10 (42%)	24	11 (46%)
<b>Старческий возраст</b>	12	10 (83%)	11	6 (55%)	9	5 (56%)

Наджелудочковые и желудочковые экстрасистолии («дневной» и «ночной» тип аритмий) выявлен в 1 группе у 4 (8%) пациентов с аритмиями в дневное время, во 2 группе – у 2 (4%) пациентов, в третьей группе – у 3 (6%) пациентов. «Ночной» тип аритмий наблюдался у 2 (4%) пациентов в 3 группе. Статистически значимых различий в значениях ЦИ в сравнении с пациентами, не страдавшими аритмиями, не обнаружено ( $p=0.724$ ).

При анализе показателей ЭКГ выявлено, что удлинение интервала QT чаще наблюдается в 1 группе – 26 (52%) пациентов по сравнению с 3 группой - 9 (18%) наблюдений,  $p=0.013$  (рисунок 2). По сравнению со второй группой (21/42% пациентов), статистически значимых различий не выявлено. Доля пациентов с удлинением интервала QT в каждой из групп в зависимости от возраста представлены в таблице 5.



Рисунок 2. Частота удлинения интервала QT в группах пациентов с ОНМК на фоне МС (1 группа), ОНМК без МС (2 группа) и пациентов с МС (3 группа). \* $p=0.013$ , U-критерий Манна-Уитни, различия между показателями 1 и 3 группы.

**Таблица 5. Встречаемость удлинения интервала QT у обследуемых пациентов в зависимости от возраста**

Возрастной состав обследуемых пациентов	1 группа		2 группа		3 группа		p1
	Число пациентов в	Частота удлинения интервала QT	Число пациентов в группе	Частота удлинения интервала QT	Число пациентов в группе	Частота удлинения интервала QT	
<b>Средний возраст</b>	16	5 (31%)	15	5 (33%)	17	2 (12%)	0.167
<b>Пожилой возраст</b>	22	10 (45%)	24	9 (38%)	24	4 (17%)	<b>0.02*</b>
<b>Старческий возраст</b>	12	11 (92%)	11	8 (73%)	9	3 (33%)	<b>0.04*</b>

Примечание: 1 группа – пациенты с ОНМК на фоне МС, 2 группа – пациенты с ОНМК без МС.  $p^1$  – точный критерий Фишера, достоверность различий показателей пациентов 1 и 3 групп в различных возрастных подгруппах

При анализе с применением точного критерия Фишера было выявлено преобладание частоты удлинения интервала QT в подгруппе пожилого

возраста у пациентов 1 группы по сравнению с 3 группой ( $p = 0.02$ ) и аналогичной тенденцией в группе старческого возраста. При сравнении результатов пациентов различных возрастных подгрупп внутри групп, статистически значимых различий выявлено не было.

### 3.1.2. Оценка циркадных колебаний артериального давления у пациентов исследуемых групп

У обследуемых пациентов был проведен сравнительный анализ средних показателей систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), их процентного снижения в ночное время по сравнению с дневным и расчета индекса Кердо, которые являются общепринятыми показателями, позволяющими оценивать течение заболевания и прогноз.

В таблице 6 представлены показатели среднего дневного САД, ночного САД, дневного ДАД, ночного ДАД, а также их процентного снижения в ночное время по сравнению с дневным у пациентов среднего, пожилого и старческого возраста в 1 и 2 группе.

**Таблица 6. Показатели суточного колебания артериального давления у обследуемых пациентов**

<b>Средний возраст</b>			
<b>Показатель</b>	<b>1 группа</b>	<b>2 группа</b>	<b>p<sup>1</sup></b>
<b>САД день среднее, мм рт.ст.</b>	136,5 (129;149)	130,5 (115;149,5)	0.353
<b>САД ночь среднее, мм рт.ст.</b>	117 (106,5;134)	122 (115;146)	0.659
<b>% снижения САД в ночное время</b>	9,9 (1,6;18,4)	5,7 (4,1;8,3)	0.649

## Продолжение таблицы 6

Средний возраст				
Показатель	1 группа	2 группа	p <sup>1</sup>	
ДАД день среднее, мм рт.ст.	81,5 (73,5;90,3)	76 (64,5;89,8)	0.657	
ДАД ночь среднее, мм рт.ст.	67 (60,5;81,5)	69 (65;85)	0.598	
% снижения ДАД в ночное время	15,58 (3,8;22,3)	10,5 (5,6;13,8)	0.459	
Пожилой возраст				
Показатель	1 группа	2 группа	p <sup>1</sup>	p <sup>2</sup>
САД день среднее, мм рт.ст.	135 (122,5;146,5)	124 (115;147,5)	0.332	0.847
САД ночь среднее, мм рт.ст.	119 (108,3;145,5)	120 (113,5;140)	0.771	0.245
% снижения САД в ночное время	7,8 (0,3;18,1)	4,3 (-4,0;11,9)	0.290	0.355
ДАД день среднее, мм рт.ст.	74 (67;80,5)	72 (65,5;80,5)	0.770	<b>0.038</b>
ДАД ночь среднее, мм рт.ст.	62,5 (57;75)	67,5 (58,8;79)	0.286	0.245
% снижения ДАД в ночное время	12.0 (3.1;21.1)	5,7 (-1,3;13.3)	0.233	0.762

## Продолжение таблицы 6

Старческий возраст					
Показатель	1 группа	2 группа	p <sup>1</sup>	p <sup>3</sup>	p <sup>4</sup>
САД день среднее, мм рт.ст.	117 (106;125)	141 (122,5;152,5)	<b>0.04</b>	<b>0.019</b>	<b>0.012</b>
САД ночь среднее, мм рт.ст.	105 (97;139)	132,5 (105;160,8)	0.132	0.567	0.348
% снижения САД в ночное время	5,9 (0,9;7,9)	9,7 (-4,7;17,3)	0.674	0.382	0.863
ДАД день среднее, мм рт.ст.	60 (56;68)	74 (67;77,5)	<b>0.033</b>	<b>0.039</b>	0.747
ДАД ночь среднее, мм рт.ст.	57 (52;63)	65 (56,5;83,75)	0.179	<b>0.049</b>	0.713
% снижения ДАД в ночное время	11,7 (- 6,1;16,8)	11,4 (-7,6;23,7)	0.841	0.785	0.234

Примечание: 1 группа – пациенты с ОНМК на фоне МС, 2 группа – пациенты с ОНМК без МС. p<sup>1</sup>- U-критерий Манна-Уитни, достоверность различий между показателями 1 и 2 группы. P<sup>2</sup> - U-критерий Манна-Уитни, достоверность различий между показателями пациентов среднего и пожилого возраста в 1 группе. P<sup>3</sup> - U-критерий Манна-Уитни, достоверность различий между показателями пациентов среднего и старческого возраста. P<sup>4</sup> - U-критерий Манна-Уитни, достоверность различий между показателями пациентов пожилого и старческого возраста в 1 группе

Обращает на себя внимание статистически значимое снижение показателей среднего САД и ДАД в дневное время у пациентов старческого возраста в 1 группе по сравнению со 2 группой. При оценке среднего дневного САД выявлено также его снижение у пациентов старческого возраста 1 группы по сравнению с показателями подгруппы пожилого (p=0.012) и среднего (p=0.019) возраста этой же группы. Значения среднего САД в ночное время и

его процентное снижение по сравнению с дневными показателями статистически значимо не различались. При оценке ДАД в дневное и ночное время у пациентов 1 группы выявлено выраженное снижение обоих показателей в пожилом и старческом возрасте. Отмечаются более высокие значения среднего дневного ДАД у больных среднего возраста по сравнению с показателями пациентов пожилого ( $p=0.038$ ), и старческого возраста ( $p=0.039$ ). Зарегистрированы более низкие показатели ДАД в ночное время у пациентов старческого возраста по сравнению с пациентами среднего возраста ( $p=0.049$ ). При этом у пациентов 2 группы показатели дневного и ночного САД и ДАД, а также их процентного снижения в ночное время в различных возрастных группах статистически значимо не различались.

Важное значение в оценке вегетативных нарушений имеет изучение циркадных колебаний АД в течение суток. При проведении суточного мониторирования по Холтеру производился расчет снижения ночного АД относительно дневных показателей. Нормальные значения его уменьшения в ночное время составляют от 10 до 20%, возможно его избыточное снижение (более 20%), недостаточное снижение (от 0 до 10%) и повышение АД ночью (табл. 7). Все три вида отклонения от нормы являются патологическими состояниями.

**Таблица 7. Изменение циркадных колебаний систолического артериального давления у пациентов исследуемых групп**

<b>Средний возраст</b>			
<b>Изменения САД в ночное время</b>	<b>Группа 1 (n=16)</b>	<b>Группа 2 (n=15)</b>	<b>p<sup>1</sup></b>
<b>Повышение</b>	2 (13%)	0	0.157
<b>Снижение до 10%</b>	7 (44%)	9 (60%)	0.071

## Продолжение таблицы 7

<b>Изменения САД в ночное время</b>	<b>Группа 1 (n=16)</b>	<b>Группа 2 (n=15)</b>	<b>p<sup>1</sup></b>
<b>Снижение на 10- 20% (норма)</b>	6 (38%)	6 (40%)	0.771
<b>Снижение более 20%</b>	2 (13%)	0	0.157
<b>Пожилой возраст</b>			
<b>Изменения САД в ночное время</b>	<b>Группа 1 (n=22)</b>	<b>Группа 2 (n=24)</b>	<b>p<sup>1</sup></b>
<b>Повышение</b>	5 (23%)	7 (29%)	0.933
<b>Снижение до 10%</b>	7 (32%)	7 (29%)	0.933
<b>Снижение на 10- 20% (норма)</b>	7 (32%)	10 (42%)	0.734
<b>Снижение более 20%</b>	4 (18%)	0	0.080
<b>Старческий возраст</b>			
<b>Изменения САД в ночное время</b>	<b>Группа 1 (n=12)</b>	<b>Группа 2 (n=11)</b>	<b>p<sup>1</sup></b>
<b>Повышение</b>	3 (25%)	4 (36%)	0.879
<b>Снижение до 10%</b>	4 (33%)	3 (27%)	0.655
<b>Снижение на 10- 20% (норма)</b>	3 (25%)	4 (36%)	0.358
<b>Снижение более 20%</b>	0	0	1.000

**Примечание:** p<sup>1</sup>- критерий хи-квадрат с поправкой Йейтса, достоверность различий между показателями 1 и 2 группы.



Статистически значимых различий между группами выявлено не было, однако пациенты с избыточным снижением САД встречались только в 1 группе. Обращено внимание на большую долю пациентов с повышением САД в ночное время в старческом возрасте 1 группы. При оценке показателей снижения ДАД, различий между пациентами 1 и 2 групп не обнаружено (табл. 8).

**Таблица 8. Изменение циркадных колебаний диастолического артериального давления у пациентов исследуемых групп**

<b>Средний возраст</b>			
<b>Изменения ДАД в ночное время</b>	<b>Группа 1 (n=16)</b>	<b>Группа 2 (n=15)</b>	<b>p<sup>1</sup></b>
<b>Повышение</b>	3 (19%)	0	0.157
<b>Снижение до 10%</b>	3 (19%)	7 (47%)	0.678
<b>Снижение на 10-20% (норма)</b>	4 (25%)	8 (53%)	0.453
<b>Снижение более 20%</b>	6 (38%)	0	0.157
<b>Пожилой возраст</b>			
<b>Изменения ДАД в ночное время</b>	<b>Группа 1 (n=22)</b>	<b>Группа 2 (n=24)</b>	<b>p<sup>1</sup></b>
<b>Повышение</b>	4 (18%)	6 (25%)	0.647
<b>Снижение до 10%</b>	6 (27%)	7 (29%)	0.573
<b>Снижение на 10-20% (норма)</b>	6 (27%)	7 (29%)	0.573

## Продолжение таблицы 8

<b>Изменения ДАД в ночное время</b>	<b>Группа 1 (n=22)</b>	<b>Группа 2 (n=24)</b>	<b>p<sup>1</sup></b>
<b>Снижение более 20%</b>	6 (27%)	4 (17%)	0.487
<b>Старческий возраст</b>			
<b>Изменения ДАД в ночное время</b>	<b>Группа 1 (n=12)</b>	<b>Группа 2 (n=11)</b>	<b>p<sup>1</sup></b>
<b>Повышение</b>	4 (33%)	4 (36%)	0.358
<b>Снижение до 10%</b>	2 (17%)	2 (18%)	0.785
<b>Снижение на 10- 20% (норма)</b>	4 (33%)	3 (27%)	0.523
<b>Снижение более 20%</b>	2 (17%)	2 (18%)	0.538

**Примечание:** p<sup>1</sup>- критерий хи-квадрат с поправкой Йейтса, достоверность различий между показателями 1 и 2 группы. 1 группа – пациенты с ОНМК на фоне МС, 2 группа – пациенты с ОНМК без МС.

Обращает на себя внимание тенденция к увеличению доли пациентов старческого возраста с отсутствием снижения как диастолического, так и систолического артериального давления в ночное время, что может свидетельствовать о гипертонии.

Для оценки тонуса ВНС в кардиоваскулярной системе у больных был рассчитан индекс Кердо. Положительные значения индекса расценивались как преобладание симпатического компонента, отрицательные значения - парасимпатического (табл. 9).

**Таблица 9. Результаты оценки индекса Кердо у пациентов исследуемых групп**

<b>Показатели индекса Кердо в дневное время</b>			
<b>Подгруппа по возрасту</b>	<b>Группа 1</b>	<b>Группа 2</b>	<b>p<sup>1</sup></b>
Средний возраст	-9,3 (-17,5;-3,6)	-6,7 (-15,1;1,5)	0.524
Пожилой возраст	-1,3 (-12,3;18,3)	0,8 (-21,0;12,1)	0.815
Старческий возраст	19,3 (13,9;27,1)	1,3 (-13,4;14,3)	<b>0.034</b>
<b>p<sup>2</sup></b>	<b>0.001</b>	0.236	-
<b>p<sup>3</sup></b>	<b>0.023</b>	0.142	-
<b>p<sup>4</sup></b>	0.098	0.07	-
<b>Показатели индекса Кердо в ночное время</b>			
<b>Подгруппа по возрасту</b>	<b>Группа 1</b>	<b>Группа 2</b>	<b>p<sup>1</sup></b>
Средний возраст	-12,3 (-3,4;-25,0)	-8,3(-30,2;1,8)	0.940
Пожилой возраст	-6,7 (-21,4;5,8)	-9,5 (-36,1; 10,7)	0.753
Старческий возраст	14,2 (12,3;25,9)	-0,6 (-9,4;1,63)	<b>0.0007</b>
<b>p<sup>2</sup></b>	<b>0.0013</b>	0.067	-
<b>p<sup>3</sup></b>	<b>0.0009</b>	0.234	-
<b>p<sup>4</sup></b>	0.063	0.098	-

**Примечание:** 1 группа – пациенты с ОНМК на фоне МС, 2 группа – пациенты с ОНМК без МС. P<sup>1</sup> - U-критерий Манна-Уитни, достоверность различий между показателями 1 и 2 группы. P<sup>2</sup> - U-критерий Манна-Уитни, достоверность различий между показателями пациентов среднего и пожилого возраста. P<sup>3</sup> - U-критерий Манна-Уитни, достоверность различий между показателями пациентов среднего и старческого возраста. P<sup>4</sup> - U-критерий Манна-Уитни, достоверность различий между показателями пациентов пожилого и старческого возраста.

Из таблицы видно, что у пациентов старческого возраста в 1 группе как в дневное, так и в ночное время отмечается статистически значимое повышение индекса Кердо, свидетельствующее о преобладании у них симпатического тонуса в сердечно-сосудистой системе.

Значительное снижение индекса в среднем возрасте у пациентов 1 группы по сравнению с пожилым ( $p=0.001$ ) и старческим ( $p=0.023$ ) возрастом в дневное и ночное время указывают на преобладание в подгруппе среднего и пожилого возраста парасимпатических влияний, а в подгруппе старческого возраста – симпатических.

Во 2 группе достоверных различий показателя по возрастному критерию выявлено не было.

### 3.2. Оценка результатов ЭХО-кардиографии у пациентов в остром периоде ишемического инсульта на фоне метаболического синдрома

Для оценки состояния ССС и выявления её дисфункции пациентам исследуемых групп проводилась ЭХО-кардиография. Оценивались ФВ ЛЖ, систолическая и диастолическая дисфункции.

Показатели ФВ ЛЖ в исследуемых группах представлены в табл. 10.

**Таблица 10. Показатели фракции выброса левого желудочка у пациентов исследуемых групп**

Возрастной состав обследуемых пациентов	Группа	Фракция выброса ЛЖ, %	$p^4$	$p^5$	$p^6$
Средний возраст	1 (n=16)	59,5 (56,5;62)	0.345	<b>0.006</b>	<b>0.034</b>
	2 (n=15)	61 (53;66,5)	0.312	<b>0.04</b>	<b>0.023</b>
	3 (n=17)	64 (61;68)	0.634	0.345	0.236
	$p^1$	0.456			

## Продолжение таблицы 10

Возрастной состав обследуемых пациентов	Группа	Фракция выброса ЛЖ, %
Средний возраст	$p^2$	0.462
	$p^3$	0.527
Пожилой возраст	<b>1 (n=22)</b>	60 (59;64,3)
	<b>2 (n=24)</b>	60 (55,5;61)
	<b>3 (n=24)</b>	63 (55;65)
	$p^1$	0.648
	$p^2$	0.827
	$p^3$	0.237
Старческий возраст	<b>1 (n=12)</b>	49 (37;50)
	<b>2 (n=11)</b>	48 (39,5;55)
	<b>3 (n=9)</b>	60 (57;65,3)
	$p^1$	0.543
	$p^2$	<b>0.019</b>
	$p^3$	<b>0.012</b>

**Примечание:** 1 группа – пациенты с ОНМК на фоне МС, 2 группа – пациенты с ОНМК без МС, 3 группа – пациенты с МС.  $P^1$  - U-критерий Манна-Уитни, достоверность различий между показателями 1 и 2 группы.  $P^2$  - U-критерий Манна-Уитни, достоверность различий между показателями 2 и 3 группы.  $P^3$  - U-критерий Манна-Уитни, достоверность различий между показателями пациентов 1 и 3 группы.  $P^4$  - U-критерий Манна-Уитни, достоверность различий между показателями среднего и пожилого возраста.  $P^5$  - U-критерий Манна-Уитни, достоверность различий между показателями среднего и старческого возраста.  $P^6$  - U-критерий Манна-Уитни, достоверность различий между показателями пожилого и старческого возраста.

Несмотря на то, что показатели ФВ ЛЖ находились в пределах референсных значений во всех исследуемых группах, пациенты старческого возраста в 3 группе имели более высокие значения параметра по сравнению с пациентами 1 группы ( $p=0.012$ , критерий Манна-Уитни) и 2 группы ( $p=0.019$ ), статистических различий между показателями 1 и 2 групп выявлено не было. При сравнении результатов измерения ФВ ЛЖ между пациентами различного возраста внутри одной группы выявлено снижение показателя в 1 группе у пациентов старческого возраста по сравнению с больными среднего ( $p=0.006$ ) и пожилого возраста ( $p=0.034$ ). Подобная тенденция наблюдалась во 2 группе: в подгруппе старческого возраста имели место более низкие значения ФВ по сравнению с больными среднего ( $p=0.04$ ) и пожилого возраста ( $p=0.023$ ). В 3 группе статистически значимых различий в исследуемых подгруппах выявлено не было. В этой же группе во всех возрастных подгруппах не встречалась систолическая дисфункция (табл.11)

**Таблица 11. Показатели частоты систолической дисфункции у пациентов исследуемых групп**

<b>Возрастной состав обследуемых пациентов</b>	<b>Группа</b>	<b>Систолическая дисфункция</b>
<b>Средний возраст</b>	<b>1 (n=16)</b>	2 (12,5%)
	<b>2 (n=15)</b>	2 (13%)
	<b>3 (n=17)</b>	0
	<b>p<sup>1</sup></b>	0.657
	<b>p<sup>2</sup></b>	0.156
	<b>p<sup>3</sup></b>	0.160
<b>Пожилой возраст</b>	<b>1 (n=22)</b>	4 (18%)
	<b>2 (n=24)</b>	3 (12,5%)

## Продолжение таблицы 11

Возрастной состав обследуемых пациентов	Группа	Систолическая дисфункция
Пожилой возраст	<b>3 (n=24)</b>	0
	<b>p<sup>1</sup></b>	0.238
	<b>p<sup>2</sup></b>	0.098
	<b>p<sup>3</sup></b>	<b>0,029</b>
Старческий возраст	<b>1 (n=12)</b>	5 (42%)
	<b>2 (n=11)</b>	4 (36%)
	<b>3 (n=9)</b>	0
	<b>p<sup>1</sup></b>	0.765
	<b>p<sup>2</sup></b>	0.087
	<b>p<sup>3</sup></b>	<b>0.027</b>

**Примечание:** 1 группа – пациенты с ОНМК на фоне МС, 2 группа – пациенты с ОНМК без МС, 3 группа – пациенты с МС. p<sup>1</sup> - U-критерий Манна-Уитни, достоверность различий между показателями 1 и 2 группы. P<sup>2</sup> - U-критерий Манна-Уитни, достоверность различий между показателями 2 и 3 группы. P<sup>3</sup> - U-критерий Манна-Уитни, достоверность различий между показателями пациентов 1 и 3 группы.

При проведении статистического анализа с применением критерия Хи-квадрат, как видно из табл.11, в подгруппе среднего возраста не выявлено статистически значимых различий между показателями исследуемых групп. У пациентов пожилого возраста в 1 группе систолическая дисфункция встречается чаще, чем в 3 группе (p=0.029), различий с пациентами 2 группы не отмечалось. В старческом возрасте в 1 группе систолическая дисфункция также преобладает по сравнению с третьей группой (p=0.027), различия со 2 группой также отсутствовали.

Показатели встречаемости диастолической дисфункции представлены в табл. 12.

**Таблица 12. Показатели частоты диастолической дисфункции у пациентов исследуемых групп**

<b>Возрастной состав обследуемых пациентов</b>	<b>Группа</b>	<b>Диастолическая дисфункция</b>
<b>Средний возраст</b>	<b>1 (n=16)</b>	5 (31,3%)
	<b>2 (n=15)</b>	3 (20%)
	<b>3 (n=17)</b>	0 (0%)
	<b>p<sup>1</sup></b>	0.876
	<b>p<sup>2</sup></b>	0.095
	<b>p<sup>3</sup></b>	<b>0.044</b>
<b>Пожилой возраст</b>	<b>1 (n=22)</b>	5 (23%)
	<b>2 (n=24)</b>	6 (25%)
	<b>3 (n=24)</b>	6 (25%)
	<b>p<sup>1</sup></b>	0.456
	<b>p<sup>2</sup></b>	0.457
	<b>p<sup>3</sup></b>	0,567
<b>Старческий возраст</b>	<b>1 (n=12)</b>	3 (25%)
	<b>2 (n=11)</b>	2 (18%)
	<b>3 (n=9)</b>	2 (22%)
	<b>p<sup>1</sup></b>	0.467
	<b>p<sup>2</sup></b>	0.568
	<b>p<sup>3</sup></b>	0.575

**Примечание:** 1 группа – пациенты с ОНМК на фоне МС, 2 группа – пациенты с ОНМК без МС, 3 группа – пациенты с МС. P<sup>1</sup> - U-критерий Манна-Уитни, достоверность различий



между показателями 1 и 2 группы.  $P^2$  - U-критерий Манна-Уитни, достоверность различий между показателями 2 и 3 группы.  $P^3$  - U-критерий Манна-Уитни, достоверность различий между показателями пациентов 1 и 3 группы.

При оценке диастолической дисфункции отмечалось ее преобладание у пациентов среднего возраста 1 группы по сравнению с 3 группой ( $p=0.044$ ). Различий с показателями 2 группы, а также в подгруппах пожилого и старческого возраста выявлено не было.

### **Резюме:**

При анализе клинических вариантов нарушений ритма в исследуемых группах были выявлены такие виды аритмий как экстрасистолии, ФП, удлинение интервала QT. Пациенты с ФП имеют более низкие показатели ЦИ, что связано с недостаточным снижением ЧСС в ночное время. При оценке частоты ФП и экстрасистолий всех степеней градации значимых различий выявлено не было. Анализ встречаемости удлинения интервала QT показал статистически значимое увеличение частоты аритмии у пациентов старческого возраста 1 группы по сравнению с 3 группой, что свидетельствует о повышении рисков развития желудочковых тахиаритмий.

У пациентов с ОНМК на фоне МС отмечались более выраженные проявления вегетативной дисфункции по сравнению с результатами больных 2 и 3 групп. При оценке индекса Кердо отмечается активация парасимпатического звена ВНС у пациентов среднего возраста с тенденцией к росту симпатической активности у пациентов старческого возраста и преобладанием её у пациентов 1 группы.

При оценке показателей артериального давления в течение суток выявлена тенденция к снижению среднего САД и ДАД у пациентов старческого возраста 1 группы по сравнению с больными 2 группы. Избыточное снижение (более 20%) САД регистрировалось у 11% пациентов 1 группы и не отмечалось в группе ОНМК без МС.

При анализе результатов суточного мониторирования по Холтеру наблюдается снижение показателей ФВ ЛЖ в 1 и 2 группах по сравнению с 3, при этом в обеих группах у пациентов с ОНМК наблюдалось статистически значимое снижение показателя в старческом возрасте, отсутствовавшее в 3 группе. Обращено внимание на то, что систолическая дисфункция не встречается у пациентов без ОНМК, тогда как диастолическая дисфункция присутствовала во всех исследуемых группах, статистически чаще наблюдаясь у пациентов пожилого возраста в 3 группе по сравнению с показателями 1 и 2 групп.

## ГЛАВА IV. ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА У ПАЦИЕНТОВ ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП

У пациентов в остром периоде ОНМК на фоне имеющегося хронического воспаления, связанного с наличием атеросклероза, СД 2 типа, особенно в пожилом и старческом возрасте, может развиваться острый системный воспалительный ответ. Для изучения роли остро развившейся церебральной ишемии в развитии системного воспалительного ответа производилась оценка концентрации лейкоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов с расчётом индекса Кребса, а также измерение концентрации про- и противовоспалительных цитокинов в плазме крови.

Результаты анализа показателей лейкоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов у пациентов исследуемых групп представлены в таблице 13.

**Таблица 13. Показатели лейкоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов в исследуемых группах**

Возрастной состав	Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p <sup>1</sup>	p <sup>2</sup>	p <sup>3</sup>
Средний возраст	Лейкоциты, *10 <sup>9</sup> /л	7,17 (5,9;11,7)	7,2 (5,3;8)	7,4 (6,4;8,1)	0.863	0.866	0.873
	Нейтрофилы, %	49,5 (41;70)	56 (49;68)	55 (49;61)	0.754	0.864	0.845
	Лимфоциты, %	31,2 (21,4;39,8)	29 (21;40)	34 (29;38)	0.765	0.748	0.753

Продолжение таблицы 13

Пожилой возраст	Лейкоциты, *10 <sup>9</sup> /л	8,6 (7,0;10,3)	7 (5,6;9,5)	6,2 (5,4;7,6)	0.236	0.13	<b>0.002</b>
	Нейтрофилы, %	61 (47,9;64,4)	64 (55;74)	51 (46;59)	0.339	<b>0.002</b>	<b>0.039</b>
Пожилой возраст	Лимфоциты, %	30 (25,3;31,8)	24 (16;36)	36 (30;41)	0.686	<b>0.003</b>	<b>0.015</b>
Старческий возраст	Лейкоциты, *10 <sup>9</sup> /л	8,1 (5,6;9,4)	7,9 (4,1;8,7)	5,8 (5,2;7,8)	0.848	0.738	0.847
	Нейтрофилы, %	63,5 (56,4;75,0)	58 (39;76)	60 (50;64)	0.838	0.879	0.578
	Лимфоциты, %	23,7 (15,0;33,5)	29 (15;34)	28 (27;38)	0.688	0.796	0.688

Примечание:

p<sup>1</sup> - U-критерий Манна-Уитни, достоверность различия между 1 и 2 группами.

p<sup>2</sup> - U-критерий Манна-Уитни, достоверность различий между 2 и 3 группами.

p<sup>3</sup> - U-критерий Манна-Уитни, достоверность различий между 1 и 3 группами.

Группа 1 – пациенты с ОНМК на фоне МС, группа 2 – пациенты с ОНМК без МС, группа 3 – пациенты с МС.

Обращает на себя внимание статистически значимые различия в виде повышения процентного содержания лейкоцитов у пациентов 1 группы и повышения процентного содержания лейкоцитов и снижения количества лимфоцитов у пациентов 1 и 2 групп по сравнению с показателями 3 группы в подгруппе пожилого возраста. Статистически значимых различий в других возрастных подгруппах выявлено не было.

При сравнении показателей лейкоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов у пациентов внутри 1, 2 и 3 групп, статистически значимых различий между разными возрастными группами не отмечалось.

Показатели индекса Кребса, характеризуемого как соотношение концентрации нейтрофилов и лимфоцитов в клиническом анализе крови представлены в табл.14.

**Таблица 14. Показатели индекса Кребса в исследуемых группах**

Возрастной состав обследуемых пациентов	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p <sup>1</sup>	p <sup>2</sup>	p <sup>3</sup>
Средний возраст	1.8 (1.2;3.3)	2.0 (1.2;3.5)	1.5 (1.3;2.0)	0.682	0.845	0.765
Пожилой возраст	2.0 (1.8;2.3)	2.4 (1.5;3.5)	1.4 (1.2;2.0)	0.589	<b>0.003</b>	<b>0.011</b>
Старческий возраст	2.7 (1.7;5.0)	2.4 (1.1;5.1)	2.2 (1.3;2.3)	0.498	<b>0.046</b>	<b>0.050</b>
p <sup>4</sup>	0.543	0.701	0.227	-	-	-

**Примечание:**

p<sup>1</sup> - U-критерий Манна-Уитни, достоверность различий между 1 и 2 группами.

p<sup>2</sup> - U-критерий Манна-Уитни, достоверность различий между 2 и 3 группами.

p<sup>3</sup> - U-критерий Манна-Уитни, достоверность различий между 1 и 3 группами.

Группа 1 – пациенты с ОНМК на фоне МС, группа 2 – пациенты с ОНМК без МС, группа 3 – пациенты с МС.

Как видно из таблицы 14, более высокие показатели индекса Кребса определяются у пациентов пожилого и старческого возраста в 1 и 2 группах по сравнению с результатами 3 группы.

В плазме крови у пациентов 1, 2 и 3 групп было определено содержание таких про- и противовоспалительных цитокинов как ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ИЛ-10 (табл. 15).

**Таблица 15. Показатели концентрации цитокинов ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ИЛ-10 в исследуемых группах**

Показатель	Референ- сные значения	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p1	p2	p3
<b>ФНО<math>\alpha</math>,</b> пг/мл	0-8,2	16,5 (8,3- 22,4)	26,5 (10,3- 39,8)	8,2 (3,6- 15,7)	0.57	<b>0.03</b>	<b>0.027</b>
<b>ИЛ-1<math>\beta</math>,</b> пг/мл	0 - 5,0	8,8 (5,5- 10,7)	3,4 (1,6- 19,8)	1,4 (0,3 – 3,5)	0.86	0.53	0.09
<b>ИЛ-6, пг/мл</b>	1,5-7,0	28,9 (8,7- 48,6)	42,5 (3,3- 128,3)	8,6 (6,8 – 8,6)	0.84	0.76	0.33
<b>ИЛ-10,</b> пг/мл	0 - 9,1	4,5 (1,9-9,3)	6,5 (5,2- 7,6)	4,5 (2,8- 10,2)	0.28	0.42	0.40

**Примечание:**

p<sup>1</sup> - U-критерий Манна-Уитни, достоверность различия между 1 и 2 группами.

p<sup>2</sup> - U-критерий Манна-Уитни, достоверность различий между 2 и 3 группами.

p<sup>3</sup> - U-критерий Манна-Уитни, достоверность различий между 1 и 3 группами.

Группа 1 – пациенты с ОНМК на фоне МС, группа 2 – пациенты с ОНМК без МС, группа 3 – пациенты с МС.

У пациентов с ОНМК наблюдается статистически значимое повышение ФНО $\alpha$  у пациентов 1 и 2 групп, а также значительное превышение нормальных показателей ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 по сравнению с пациентами без острой церебральной патологии.

**Резюме:**

У пациентов в остром периоде ОНМК выявлено повышение показателей, отражающих развитие системного воспалительного ответа. Так, у пациентов 1 группы в пожилом возрасте отмечалось повышение концентрации лейкоцитов по сравнению с показателями 3 группы, но не превышающие референсные значения. У больных с ОНМК регистрировались более высокие показатели нейтрофилов и более низкие – лимфоцитов по сравнению с больными без ОНМК. При расчете индекса Кребса выявлено повышение показателя у пациентов с ОНМК пожилого и старческого возраста. В 1 и 2 группах отмечалось нарушение цитокинового баланса в виде статистически значимого повышения концентрации ФНО $\alpha$  по сравнению с 3 группой, а также значительного превышения границ нормы для ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6, способствующее поддержанию воспаления и альтеративных процессов в тканях мозга.

## ГЛАВА V. РОЛЬ ЛАТЕРАЛИЗАЦИИ И ПОДТИПА ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ОНМК

### 5.1. Особенности сердечно-сосудистой нарушений при право-и левосторонней локализации ишемического очага у пациентов исследуемых групп

Для изучения роли межполушарной функциональной асимметрии головного мозга в развитии сердечно-сосудистой дисфункции пациенты 1 и 2 групп были разделены в соответствии с локализацией очага ишемии в результате ОНМК (поражение правой или левой гемисферы в бассейнах каротидных артерий). Пациенты с двусторонними повреждениями ЦНС, а также с ОНМК в вертебрально-базилярном бассейне были исключены из исследования. Результаты суточного мониторинга по Холтеру пациентов 1 и 2 групп с разной локализацией очага ишемии представлены в таблице 16.

**Таблица 16. Результаты суточного мониторинга по Холтеру в зависимости от локализации очага ишемии.**

Локализация очага	Показатель	Группа 1 n=34	Группа 2 n=26	p <sup>1</sup>	p <sup>2</sup>	p <sup>3</sup>
Правое полушарие	ЧСС день, средняя	75,5 (70,0;80,0)	75,0 (67,0;80,0)	0.759	0.641	0.754
	ЧСС ночь, средняя	65,5 (63,0;73,0)	65,0 (56,0;74,0)	0.876	0.623	0.567
	ЦИ	111,9 (108,2;118,2)	113,0 (108,0;119,0)	0.763	0.370	0.522



Продолжение таблицы 16

Локализация очага	Показатель	Группа 1 n=34	Группа 2 n=26	p <sup>1</sup>	p <sup>2</sup>	p <sup>3</sup>
Правое полушарие	САД день, средняя	133,0 (118,0;141,0)	132,0 (119,0;148,0)	0.689	<b>0.019</b>	0.964
	САД ночь, средняя	109,0 (100,0;127,0)	128,0 (109,5;141,0)	0.175	0.295	0.854
	% снижения САД ночью	9,9 (4,01;15,3)	4,7 (0,8;10,9)	<b>0.047</b>	<b>0.021</b>	0.813
	ДАД день, средняя	81,0 (60,0;86,0)	80,0 (65,0;84,0)	0.885	0.864	0.567
	ДАД ночь, средняя	61,0 (52,0;82,0)	75,5 (58,5;82,0)	0.359	0.257	0.395
	% снижения ДАД ночью	5,8 (- 5,9;21,3)	5,8 ( 2,5;12,2)	0.989	0.567	0.816
	Левое полушарие	ЧСС день, средняя	72,0 (68,0;80,0)	68,0 (62,0;80,5)	0.876	
ЧСС ночь, средняя		61,5 (56,0;69,0)	60,5 (53,0;70,5)	0.687		

Продолжение таблицы 16

Локализация очага	Показатель	Группа 1 n=34	Группа 2 n=26	p <sup>1</sup>
Левое полушарие	ЦИ	115,9 (111,7;125,0)	113,5 (106,5;123,5)	0.834
	САД день, средняя	147,0 (129,0;155,0)	133,0 (114,0;152,0)	<b>0.038</b>
	САД ночь, средняя	132,0 (113,0;155,0)	121,5 (118,0;152,5)	0.567
	% снижения САД ночью	3,4 (-0,5;18,7)	6,7 (-6,1;15,3)	0.168
	ДАД день средняя	74,0 (73,0;83,0)	74,0 (67,0;76,0)	0.639
	ДАД ночь средняя	66,0 (62,0;79,0)	70,5 (58,5;78,5)	0.244
	% снижения ДАД ночью	6,6 (2,5;21,9)	5,8 (-1,5;16,4)	0.584

**Примечание:**

Группа 1 – пациенты с ОНМК на фоне МС, группа 2 – пациенты с ОНМК без МС. p<sup>1</sup> - U-критерий Манна-Уитни, достоверность различия между 1 и 2 группами.

$p^2$  - U-критерий Манна-Уитни, достоверность различий между правополушарными и левополушарными очагами в 1 группе.  $p^3$  - U-критерий Манна-Уитни, достоверность различий между правополушарными и левополушарными очагами во 2 группе.

У пациентов с ОНМК на фоне МС выявлено повышение дневных показателей САД при левосторонней локализации очага повреждения по сравнению с правосторонними очагами ( $p=0.019$ , табл. 16, рисунок 3). Данный показатель при левосторонних очагах был выше в 1 группе по сравнению со 2 ( $p=0.038$ ). Также в 1 группе отмечалось недостаточное снижение САД в ночное время у пациентов с левосторонними ишемическими очагами по сравнению с правосторонними ( $p=0.021$ , табл. 16, рисунок 4).

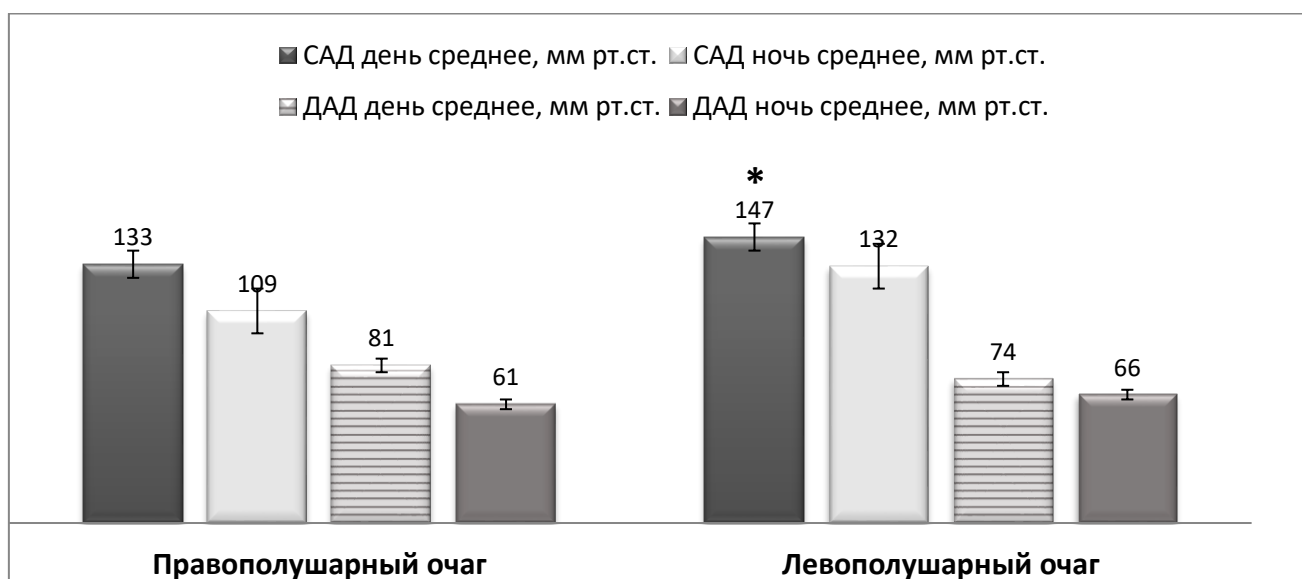


Рисунок 3. Показатели дневного и ночного АД у пациентов 1 группы в зависимости от латерализации очага повреждения. \* $p = 0.019$  - различия между средними показателями САД в дневное время при левополушарных очагах повреждения по сравнению с правополушарными очагами.

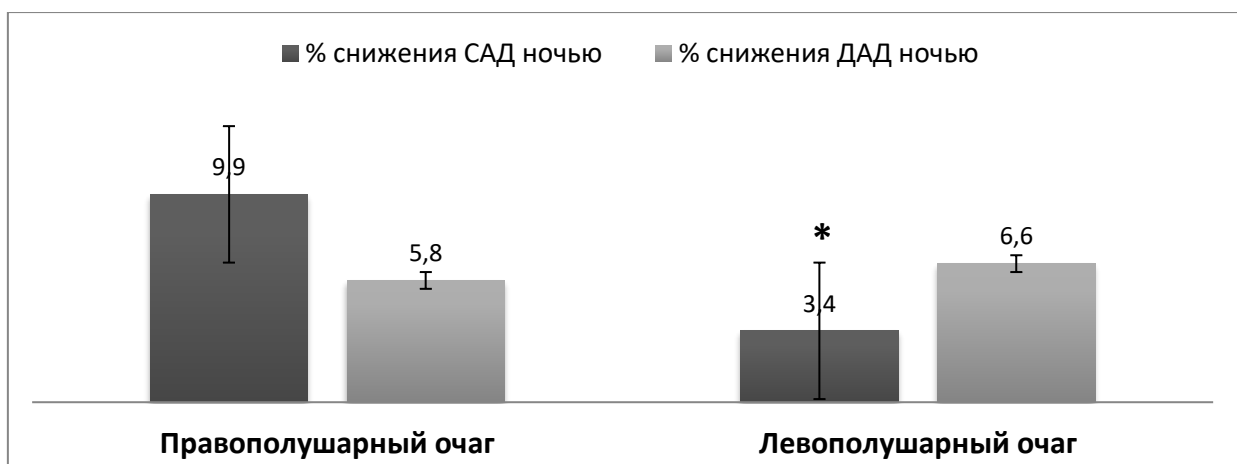


Рисунок 4. Показатели снижения ночного систолического АД у пациентов 1 группы в зависимости от расположения очага повреждения. \* $p = 0,021$  - различия между показателями процентного снижения САД в ночное время по сравнению с дневным при левополушарных очагах повреждения по сравнению с правополушарными очагами.

Полученные данные могут свидетельствовать о гиперсимпатикотонии у пациентов с левополушарными очагами, с более высоким уровнем среднего САД и его минимальным снижением в ночное время по сравнению с правополушарными очагами у пациентов 1 группы.

При оценке аналогичных показателей пациентов 2 группы не было выявлено достоверных различий АД в течение суток в зависимости от локализации очага поражения (рисунок 5), а также статистически значимых различий в показателях снижения АД в ночное время (рисунок 6).

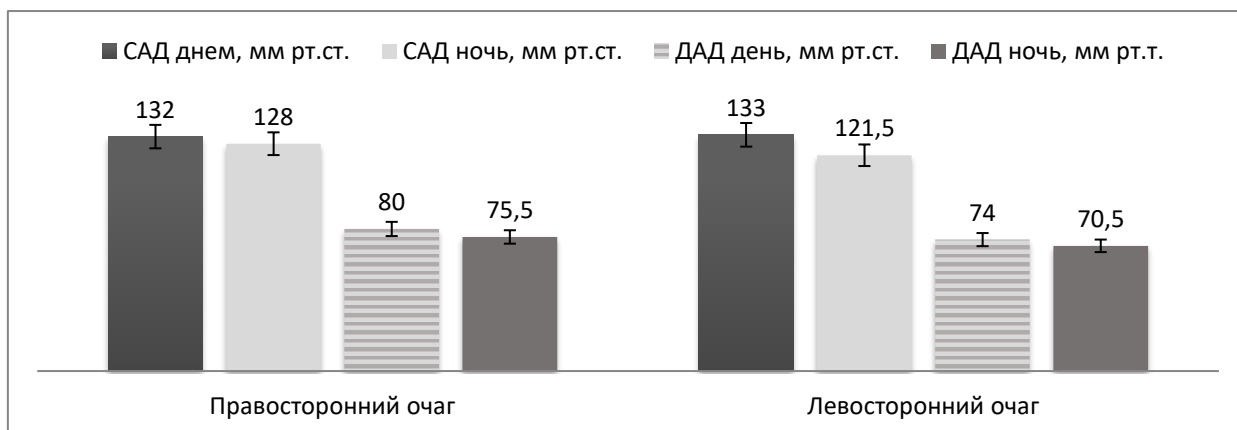


Рисунок 5. Показатели дневного и ночного АД у пациентов 2 группы в зависимости от расположения очага повреждения.

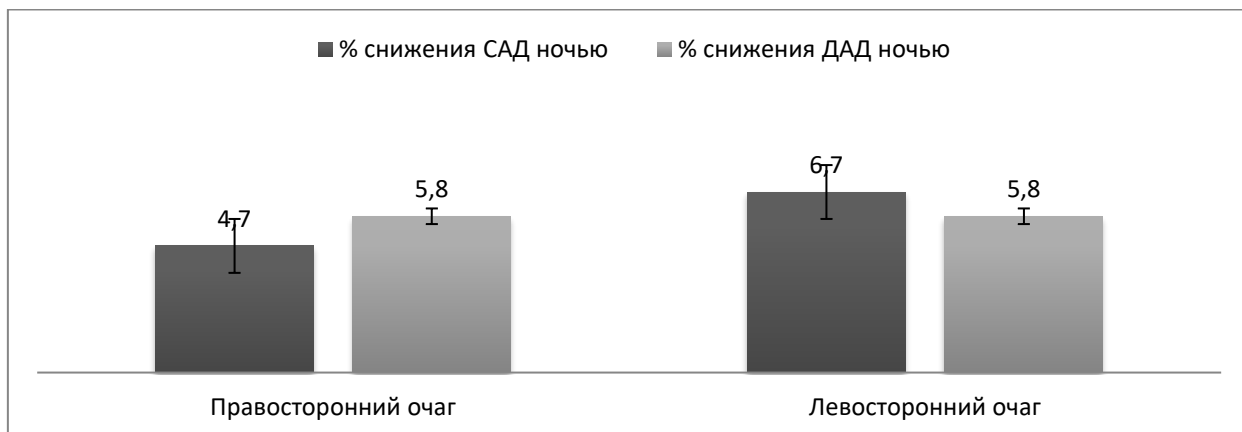


Рисунок 6. Показатели снижения ночного АД у пациентов 2 группы в зависимости от расположения очага повреждения.

Обращает на себя внимание недостаточное снижение АД (менее 10%) как при правосторонних, так и при левосторонних очагах повреждения.

При анализе нарушений сердечного ритма и проводимости в исследуемых группах - фибрилляции предсердий (ФП), экстрасистолии, замедления атриовентрикулярной (AV) проводимости и удлинения интервала QT выявлена разная их встречаемость при право- и левосторонней локализации очага (табл. 17).

**Таблица 17. Нарушения сердечного ритма у пациентов 1 и 2 групп в зависимости от локализации очага ишемии**

Показатель	Группа 1		p <sup>1</sup>	p <sup>2</sup>	p <sup>3</sup>
	Очаг справа N=20	Очаг слева N=20			
<b>ФП</b>	4 (20%)	2 (10%)	0.658	0.742	0.884
<b>Экстрасистолия</b>	6 (30%)	12 (60%)	0.057	0.778	0.243

Продолжение таблицы 17

Показатель	Группа 1		p <sup>1</sup>	p <sup>2</sup>	p <sup>3</sup>
	Очаг справа N=20	Очаг слева N=20			
Замедление AV проводимости	4 (20%)	9 (45%)	0.092	0.742	<b>0.028</b>
Удлинение интервала QT	10 (50%)	0	<b>0.002</b>	0.428	-
Показатель	Группа 2		p <sup>1</sup>		
	Очаг справа N=16	Очаг слева N=17			
ФП	3 (19%)	1 (6%)	0.550		
Экстрасистолия	5 (31%)	6 (35%)	0.590		
Замедление AV проводимости	3 (19%)	1 (6%)	0.550		
Удлинение интервала QT	5 (31%)	0	<b>0.044</b>		

**Примечание:** Группа 1 – пациенты с ОНМК на фоне МС, группа 2 – пациенты с ОНМК без МС. p<sup>1</sup> – критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса, достоверность различий при правосторонних и левосторонних очагах у пациентов исследуемых групп. p<sup>2</sup>- критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса, достоверность различий правосторонних повреждений у пациентов 1 и 2 групп. p<sup>3</sup>- критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса, достоверность различий левосторонних повреждений у пациентов 1 и 2 групп.

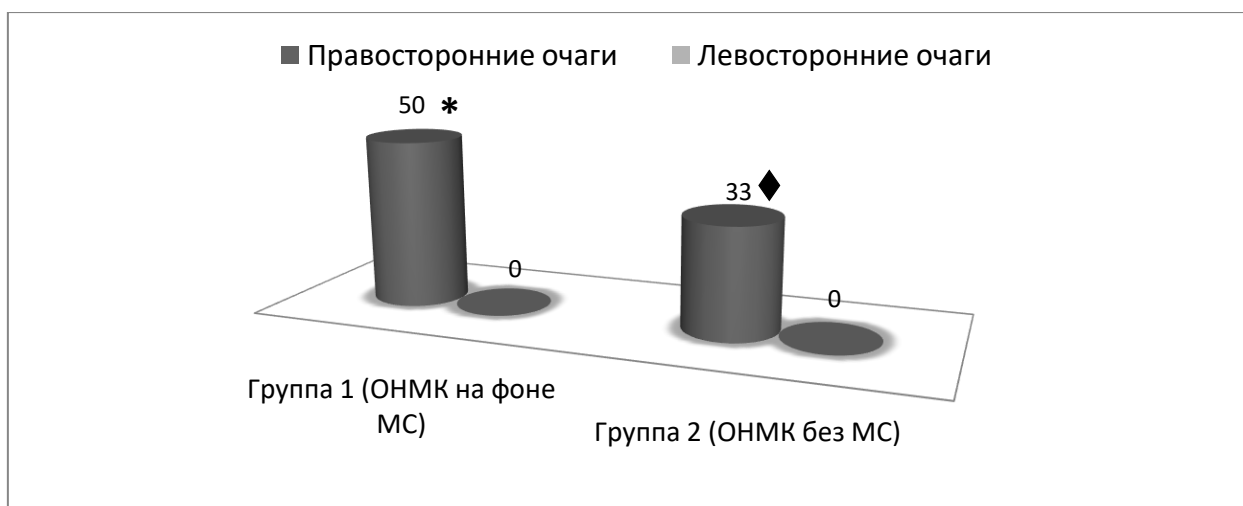


Рисунок 7. Частота увеличения интервала QT в процентах у пациентов 1 и 2 групп в зависимости от латерализации очага ишемии. \* $p=0.002$ , критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса - различия между показателями право- и левополушарных очагов у пациентов 1 группы. ♦ $p=0.044$ , критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса - различия между показателями право- и левополушарных очагов у пациентов 2 группы.

Как видно из рисунка 7, отмечается отсутствие увеличения интервала QT при левосторонних очагах, в отличие от правосторонних, у пациентов в обеих исследуемых группах.

## 5.2. Нарушение сердечно-сосудистой регуляции при поражении различных долей головного мозга

При изучении циркадной динамики ЧСС и АД пациенты были разделены на группы в зависимости от наличия ишемических очагов, локализованных в различных долях полушарий головного мозга, подтвержденные результатами КТ и/или МРТ головного мозга. Исключались пациенты с вовлечением более одной доли или обоих полушарий. Ввиду жесткости критериев исключения пациенты 1 и 2 групп были объединены, и результаты исследования анализировались с учетом данных обеих групп.

Проанализированы результаты исследований пациентов с изолированными ишемическими повреждениями лобных, теменных и височных долей (табл. 18).

**Таблица 18. Средние значения показателей циркадного ритма ЧСС и АД у пациентов с повреждениями лобной, теменной и височной долей**

<b>Показатель</b>	<b>Очаг в лобной доле (n=8)</b>	<b>Очаг в теменной доле (n=13)</b>	<b>Очаг в височной доле (n=9)</b>
<b>ЧСС день, уд/мин</b>	74,0 (58,0-75,0)	71,5 (65,0-82,5)	84,0 (77,0-85,0)
<b>ЧСС ночь, уд/мин</b>	64,0 (50,0-70,0)	63,0 (55,5 – 70,5)	65,0 (62,0-75,0)
<b>ЦИ</b>	114 ,0 (103,0-116,0)	110,5 (79,5 – 124,5)	121,0 (112,0-124,0)
<b>САД день, мм.рт.ст.</b>	140,5 (115,0-151,5)	153 (133-194)	123,0 (118,0-137,0)
<b>САД ночь, мм.рт.ст.</b>	127,0 (113,0-148,0)	151,5 (122-165)	120,5 (117,5 – 133,0)
<b>% снижения САД в ночное время</b>	4,1 (1,7-9,6)	1,4 (-6,9 – 8,3)	2,2 (-1,8 – 5,0)
<b>ДАД день, мм.рт.ст.</b>	72,0 (64,6-90,5)	74 (67-84)	71,0 (68,0-81,0)
<b>ДАД ночь, мм.рт.ст.</b>	72,0 (56,0-85,0)	76 (69-90)	69,0 (65,0-80,5)
<b>% снижения ДАД в ночное время</b>	6,0 (2,7 – 19,4)	2,4 (-1,7 – 4,9)	2,6 (0,4-4,4)

При поражении лобных долей обращает на себя внимание отсутствие снижения ДАД в ночное время и низкие средние показатели снижения как САД, так и ДАД в ночное время по сравнению с дневным.

У 13 пациентов имело место изолированное ишемическое поражение теменной области. При оценке циркадных колебаний АД выявлено



минимальное снижение как САД, так и ДАД в течение суток с самыми низкими среди исследуемых групп средними показателями процентного снижения АД в ночное время.

При поражении височной доли выявлен самый высокий показатель ЦИ среди всех исследуемых групп, а также незначительное снижение как САД, так и ДАД в ночное время.

На рисунке 8 и 9 представлены средние значения ЧСС в дневное и ночное время и величина ЦИ при изолированных повреждениях отдельных долей головного мозга.

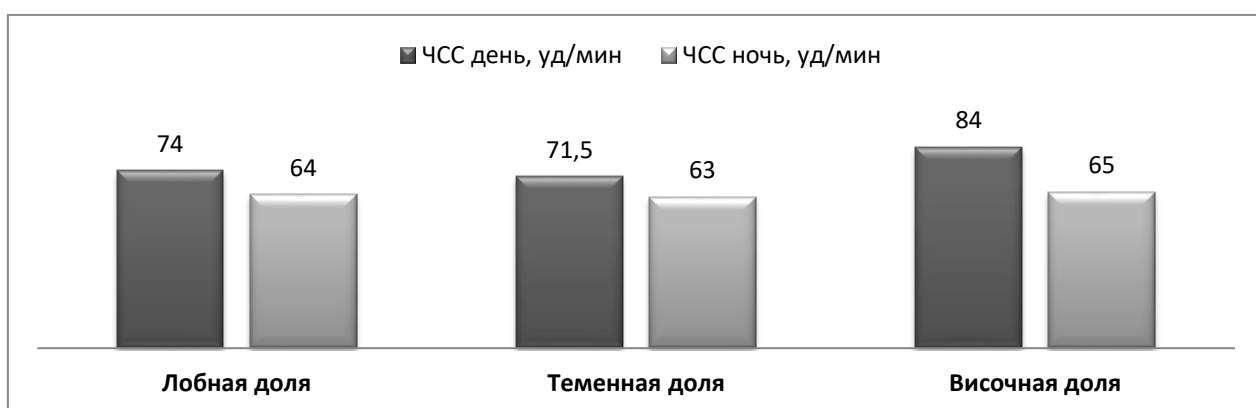


Рисунок. 8. Показатели ЧСС при изолированном поражении отдельных долей головного мозга.

Обращают на себя внимание более высокие показатели ЧСС в дневное время при повреждении височных долей по сравнению с ишемией лобной доли ( $p=0.07$ ). Различий в показателях с теменной областью не выявлено.

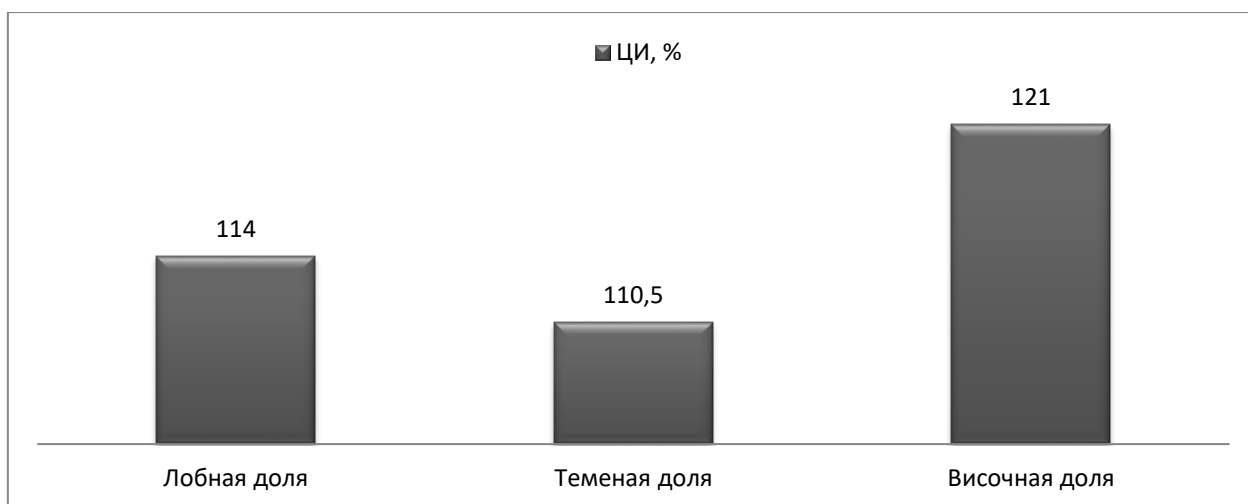


Рисунок 9. Показатели ЦИ при изолированном поражении отдельных долей головного мозга.

Отмечается снижение ЦИ во всех группах, с максимальными значениями показателей в группе с ОНМК в височной доле, преимущественно за счет нормальных показателей при левосторонних ишемических очагах.

### **5.3 Особенности сердечно-сосудистых нарушений у пациентов исследуемых групп при разных подтипах ишемического инсульта**

В структуре патогенетических вариантов ИИ, в соответствии с критериями включения, были пациенты с атеротромботическим (АТИ), лакунарным (ЛИ) и гемодинамическим подтипом ишемического инсульта (ГДИ). В группе больных с ОНМК на фоне МС вошли 8 пациентов с ЛИ и 11 - с очагами ИИ значительно большего размера вследствие АТИ и ГДИ (7/63.6% и 4/36.4% соответственно). Вторую группу (ОНМК без МС) составили 8 пациентов с очагами ишемии до 15 мм в диаметре и 11 пациентов с АТИ и ГДИ (8/72.7% и 3/27.3% соответственно). В исследуемых группах проведено сравнение гемодинамических показателей, таких как ЧСС в дневное и ночное время, ЦИ, уровень САД и ДАД в дневное и ночное время для выявления возможных нарушений сердечно-сосудистой регуляции.

В 1 группе средние показатели ЧСС в дневное время составили 78.0 (69.5;84.5) уд/мин для пациентов с АТИ и ГДИ и 69.0 (63.5;78.5) уд/мин - для больных с ЛИ. Во 2 группе у пациентов с АТИ и ГДИ дневная ЧСС составила 74.0 (60.5;83.5) уд/мин, с лакунарными очагами – 70.5 (58.0;76.0) уд/мин. При анализе с применением U-критерия Манна-Уитни в 1 группе было выявлено статистически значимое снижение показателя у пациентов с лакунарными очагами по сравнению с показателями при АТИ и ГДИ ( $p=0.044$ , рисунок 10).

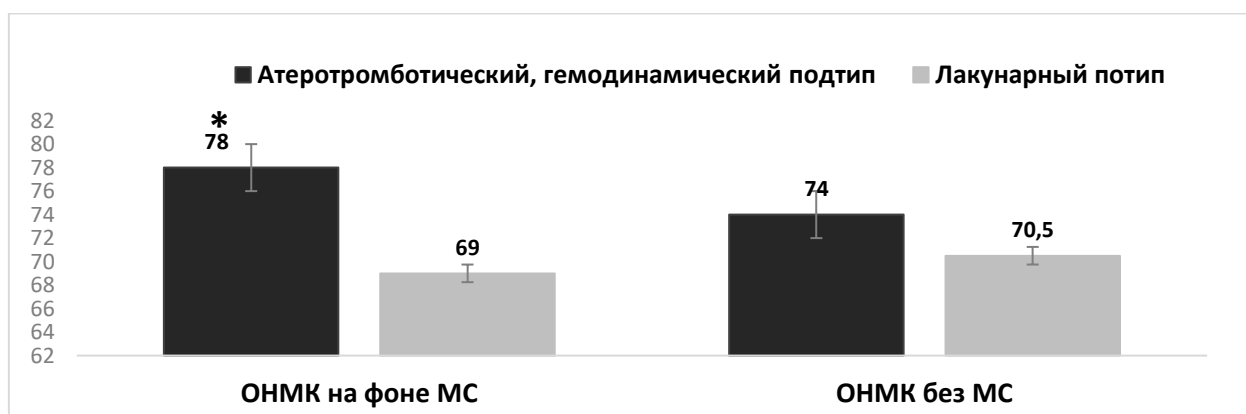


Рисунок 10. Показатель ЧСС в дневное время у пациентов с ЛИ и АТИ с ГДИ в группах 1 и 2.  $p^*=0.044$ , U-критерий Манна-Уитни, достоверность различий в величине дневной ЧСС у пациентов с ЛИ и АТИ и ГДИ в 1 группе.

При оценке показателей ночной ЧСС и ЦИ в исследуемых группах статистически значимых различий выявлено не было.

Показатели САД и ДАД в дневное и ночное время представлена в таблице 19.

**Таблица 19. Показатели систолического артериального давления в дневное и ночное время у пациентов 1 и 2 групп в зависимости от подтипа ишемического инсульта**

Показатель		САД день, мм рт.ст.	САД ночь, мм рт.ст.
Группа 1	ЛИ	127.0 (112.0;134.5)	115.0 (109.0;123.5)
	АТИ, ГДИ	138.0 (126.5;144.0)	123.0 (112.0;136.5)
Группа 2	ЛИ	115.0 (102.5;135.0)	113.0 (100.5;125.5)
	АТИ, ГДИ	123.0 (114.0;131.5)	120.5 (114.5;143.5)
<b>P<sup>1</sup></b>		<b>0.0005</b>	0.457
<b>P<sup>2</sup></b>		0.586	0.475
<b>P<sup>3</sup></b>		<b>0.003</b>	0.865

Примечание: Группа 1 – пациенты с ОНМК на фоне МС, группа 2 – пациенты с ОНМК без МС.  $p^1$  – U-критерий Манна-Уитни, достоверность различий показателя у пациентов с ЛИ и АТИ/ГДИ очагами в 1 группе.  $p^2$  - U-критерий Манна-Уитни, достоверность показателя у пациентов с ЛИ и АТИ/ГДИ во 2 группе.  $p^3$  - U-критерий Манна-Уитни, достоверность показателя у пациентов с лакунарными очагами в 1 и 2 группе.

Таким образом, в группе 1 пациенты с нелакунарными очагами характеризовались более высокими показателями САД в дневное время по сравнению с пациентами, перенесшими лакунарные инсульты. В то же время у больных с лакунарными ишемическими очагами в 1 группе отмечались более высокие показатели дневного САД по сравнению со 2 группой.

При оценке показателей ДАД у пациентов 1 и 2 групп, статистически значимых различий выявлено не было. Тем не менее, при учете результатов

исследования пациентов обеих групп, выявлялись более низкие значения данного показателя у больных с АТИ и ГДИ по сравнению со значениями, полученными у больных с лакунарными инсультами (табл. 20).

**Таблица 20. Показатели диастолического артериального давления в дневное и ночное время у пациентов 1 и 2 групп в зависимости от подтипа ишемического инсульта**

Показатель	ДАД день, мм рт.ст.	ДАД ночь, мм рт.ст.
Пациенты с ОНМК 1 и 2 групп с ЛИ	80.5 (78.5;86.5)	77.5 (69.0;84.0)
Пациенты с ОНМК 1 и 2 групп с нелакунарными очагами ишемии	72.0 (65.0;79.5)	67.5 (61.0;75.5)
<b>P</b>	<b>0.02</b>	<b>0.05</b>

Примечание: Группа 1 – пациенты с ОНМК на фоне МС, группа 2 – пациенты с ОНМК без МС. p – U-критерий Манна-Уитни, достоверность различий показателя у пациентов с лакунарными и нелакунарными очагами.

Таким образом, при анализе показателей среднего дневного и ночного ДАД было выявлено статистически значимое различие показателей с более высокими их значениями у пациентов с лакунарными очагами ишемии по сравнению с пациентами с АТИ и ГДИ, сопровождающимися очагами большего размера

Проведено сравнение процентного снижения ДАД в ночное время среди пациентов с различными типами инсульта. В группе с лакунарными очагами ишемии показатель составил 2.2 (-1.5;8.5) %, тогда как у больных с более распространенными очагами инсульта – 8.0 (3.0;19.5) %, (p=0.09).

#### 5.4. Оценка показателей нейропсихологического тестирования у пациентов исследуемых групп

Пациентам с ОНМК в 1 и 2 группах было проведено нейропсихологическое тестирование с использованием Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) и шкалы депрессии Гамильтона. Средние показатели по шкале MoCA у пациентов 1 группы составили 23.0 (20.0;26.0) балла, во 2 группе - 24.5 (18.5;28.0) баллов, без статистически значимых различий (рисунок 11).

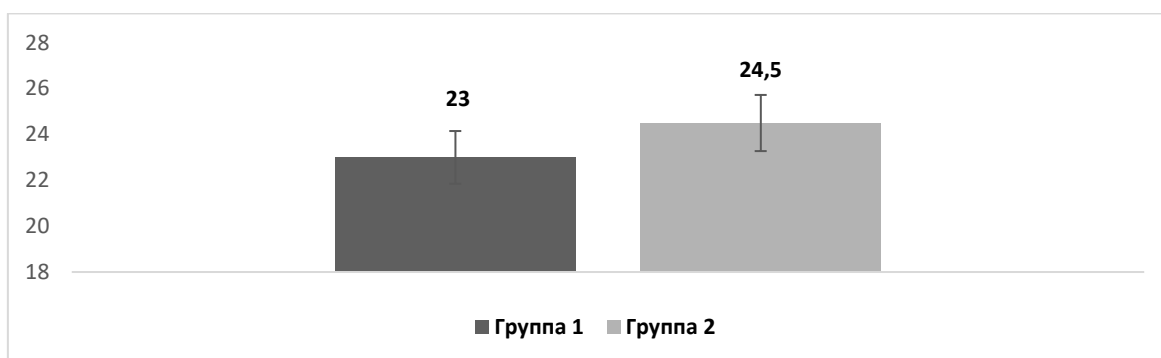


Рисунок 11. Показатели тестирования (в баллах) по шкале МОСА у пациентов с ОНМК на фоне МС (1 группа) и ОНМК без МС (2 группа).

При оценке результатов тестирования по шкале депрессии Гамильтона в группе больных с ОНМК на фоне МС показатель составил 15.0 (12.5;17.5) баллов, и был выше по сравнению с результатами пациентов в остром периоде ОНМК без МС (12 (10.5;14.0) баллов,  $p=0.046$ , рисунок 12).

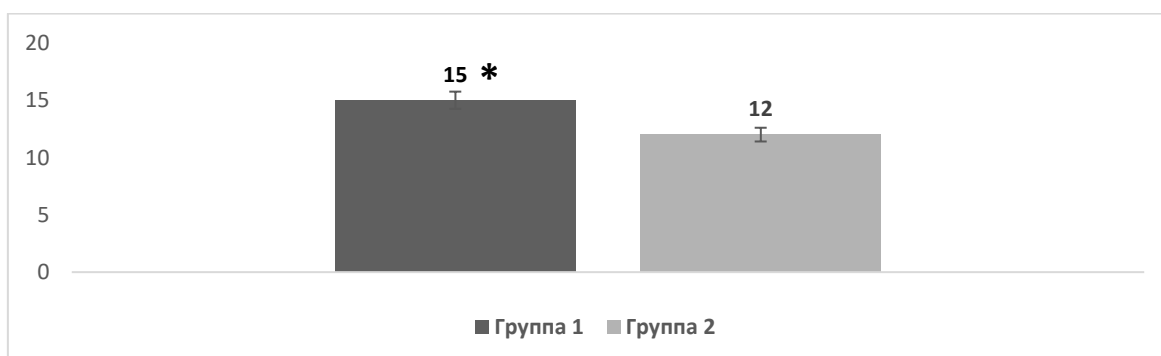


Рисунок 12. Показатели тестирования (в баллах) по шкале депрессии Гамильтона в группах пациентов с ОНМК на фоне МС (1 группа), ОНМК без МС (2 группа),  $p^*=0.046$ , U-критерий Манна-Уитни, различия между показателями 1 и 2 групп.

Таким образом, у пациентов с ОНМК на фоне МС отмечались сопоставимые результаты при тестировании по шкале МОСА по сравнению с группой пациентов с ОНМК, не страдающих МС. Показатель по шкале Гамильтона был статистически выше и соответствовал депрессивному расстройству средней степени тяжести, тогда как у пациентов с ОНМК без МС средние показатели тестирования отражали легкое депрессивное расстройство.

### **Резюме:**

У пациентов с левосторонними очагами ОНМК на фоне МС по сравнению с показателями больных с правосторонней локализацией ишемического очага отмечается повышение средних показателей САД в дневное время, а также меньшее снижение САД в ночное время по сравнению с результатами пациентов 2 группы.

Обращают на себя внимание различия в частоте нарушений сердечного ритма в исследуемых группах. Среди пациентов с ОНМК на фоне МС экстрасистолия чаще встречается при левосторонних очагах ишемии по сравнению с правосторонними. Отмечается отсутствие удлинения интервала QT при ОНМК левополушарной локализации в обеих группах.

При анализе результатов суточного мониторирования по Холтеру наблюдалось повышение дневных показателей ЧСС при наличии очагов ишемии в височной доле по сравнению с лобными поражениями. Выявлено снижение ЦИ во всех группах с максимальными значениями при левосторонних очагах в височной доле, без статистически значимых различий.

У пациентов 1 группы с атеросклеротическим и гемодинамическим подтипом ишемического инсульта наблюдается статистически значимое повышение ЧСС и САД в дневное время по сравнению с показателями пациентов с лакунарным инсультом. При сравнении дневного САД выявлено

повышение показателя у пациентов с лакунарными инсультами в 1 группе по сравнению со 2 группой. При анализе результатов 1 и 2 групп выявлены более высокие показатели ДАД в дневное и ночное время у пациентов с лакунарными инсультами по сравнению с больными с атеротромботическим и гемодинамическим инсультом.

У больных с ОНМК на фоне МС показатели депрессии по шкале Гамильтона были статистически выше по сравнению с результатами пациентов в остром периоде ОНМК без метаболических нарушений и соответствовали депрессивному расстройству средней степени тяжести. Различий в показателях тестирования по Монреальской шкале оценки когнитивных функций выявлено не было.



## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Несмотря на то, что ишемический инсульт является одним из наиболее изучаемых заболеваний в мире, многие вопросы, связанные с его патогенезом, клиническими проявлениями, лечением и прогнозом, требуют дальнейшего изучения. При развитии ИИ возможно поражение высших вегетативных центров головного мозга, сопровождающееся нарушением работы внутренних органов и систем, в первую очередь, сердечно-сосудистой системы. Это осложнение носит название цереброкардиальный синдром и может приводить к развитию фатальных аритмий, нарушению регуляции АД, развитию ишемии миокарда. Оценка частоты ЦКС вызывает затруднения ввиду сложности исключения кардиальной патологии, предшествующей развитию ОНМК. В случае субарахноидального кровоизлияния (САК) и паренхиматозного геморрагического инсульта ЦКС встречается с частотой до 70%, в то время как у пациентов с ишемическим инсультом - в 5,4 - 40% наблюдений (Manea M. M., et al., 2005, Perkes I.E., et al., 2011, Katsanos A.H., et al., 2013, Dorrance A.M., et al., 2015).

Метаболический синдром в 2,9 раза увеличивает риски развития ОНМК (Katsiki N, Mikhailidis DP., 2018, Theodorou K, Boon RA., 2018), внося свой вклад в ухудшение прогноза заболевания ввиду поддержания системного воспаления, развития периферической автономной невропатии, поражения миокарда и многих других метаболических нарушений. Компоненты метаболического синдрома, такие как ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия и сахарный диабет 2 типа взаимно усиливают друг друга, приводя к менее благоприятному прогнозу заболевания у пациента с ОНМК.

Системная воспалительная реакция развивается в острейшем периоде ОНМК, проявляясь повышением концентраций в плазме крови ФНО $\alpha$ , ИЛ 1 $\beta$ , лейкоцитов, нейтрофилов и снижением показателей лимфоцитов. Имеются данные, указывающие на то, что увеличение их концентрации коррелирует с негативным прогнозом у больных с ишемическим инсультом (Flores-Cantu H.

et al., 2016, Kim J.W. et al., 2017). Особенно высокие концентрации провоспалительных цитокинов наблюдаются у пациентов с ишемическим инсультом на фоне метаболического синдрома в связи с наличием абдоминального ожирения, способствующего поддержанию системного воспаления. Данное состояние оказывает значительное влияние на работу сердечно-сосудистой системы, приводя к повышению АД, развитию гиперсимпатикотонии и ремоделированию миокарда, активации свободнорадикального окисления (Szczepanska-Sadowska E. et al., 2010; Shi P. et al., 2010; Kishi T., 2016). В настоящем исследовании наиболее высокие значения показателей системного воспаления были получены у пациентов старческого возраста, что может быть интерпретировано как максимальное напряжение адаптационных механизмов в данной возрастной группе.

Важным патогенетическим аспектом острейшего периода ОНМК является активация симпатической нервной системы, что может объясняться как необходимостью ограничения действия системного воспаления, так и важностью поддержания перфузии головного мозга и периферических тканей на должном уровне. В регуляции деятельности вегетативной нервной системы участвуют различные отделы нервной системы. Соответствующие нервные центры располагаются в продолговатом мозге, мосту, среднем мозге, таламусе, гипоталамусе, миндалевидном теле и коре больших полушарий (Shen M.J. et al., 2014, Al-Qudah Z. A., et al., 2015 Shivkumar K., et al., 2016, Smith R., et al., 2017). В зависимости от локализации очага ишемического инсульта, развиваются различные нарушения вегетативной нервной системы, однако полученные данные представляются достаточно противоречивыми. Одним из важнейших интегративных центров вегетативной регуляции является кора островковой доли (инсула). В многочисленных исследованиях показано, что при стимуляции определенных областей инсулы наблюдается активация симпатической или парасимпатической нервной системы. В настоящем исследовании при расчете индекса Кердо наиболее выраженная

активация симпатической нервной системы наблюдалась у больных старческого возраста в остром периоде ОНМК, протекающего на фоне метаболического синдрома. Особенно следует отметить то, что в данной группе гиперсимпатикотония наблюдалась не только в дневные, но и ночные часы. При этом у пациентов средней и старческой возрастных групп без метаболических нарушений сохранялось стойкое преобладание парасимпатических влияний в ночные часы.

В проведенном исследовании у пациентов в остром периоде ишемического инсульта были выявлены нарушения циркадных ритмов частоты сердечных сокращений и АД, а также их особенности при разных подтипах ишемического инсульта и его право-левосторонней латерализации. В норме у пациентов происходит снижение ночного АД и ЧСС на 10-20% от исходного дневного уровня. Все пациенты с ОНМК, вне зависимости от наличия метаболического синдрома, характеризовались недостаточным снижением ЧСС в ночное время, что приводило к низким значениям циркадного индекса. Такие нарушения свидетельствуют о недостаточности парасимпатических влияний в ночное время и могут приводить к возникновению тахиаритмий и прогрессированию систолической дисфункции. У 68% пациентов с ОНМК на фоне метаболического синдрома были определены различные нарушения циркадных ритмов систолического, и диастолического АД. Показано, что нарушения циркадного ритма АД могут приводить к сердечно-сосудистым нарушениям вплоть до внезапной смерти, при этом прогностическое значение в большей степени имеют ночные цифры АД по сравнению с дневными (Vemmos K.N., 2004; Sayk F. et al., 2007; Portaluppi F. et.al., 2012). Отличительной особенностью пациентов с ОНМК на фоне МС стало наличие больных с избыточным снижением АД в ночное время (более 20%), отсутствовавшее у пациентов в остром периоде ишемического инсульта, не сопровождавшегося метаболическими нарушениями. Это может приводить к гипоперфузионным нарушениям внутренних органов. Нельзя

исключить, что снижение АД связано с нарушением функции почек на фоне прогрессирования сахарного диабета 2 типа и артериальной гипертензии, способствующих пролонгированному действию гипотензивных препаратов в организме пациента (Afsar B et al., 2016). При этом расчет скорости клубочковой фильтрации в остром периоде ишемического инсульта не является надежным методом оценки ренальной дисфункции ввиду явлений гиперфильтрации, приводя к завышению данного показателя (Akoudad S et al., 2015).

Анализ результатов настоящего исследования позволил выявить различия в клинических проявлениях цереброкардиального синдрома у больных с метаболическим синдромом в зависимости от локализации очага ишемии и подтипа ишемического инсульта. Вопрос латерализации очага ишемии и ее роль в развитии вегетативных нарушений остается предметом дискуссий. Так, в исследованиях Samuels (Samuels M., 2007) показано, что поражение правой гемисферы головного мозга приводит к более выраженной активации симпатической нервной системы, тогда как в работах Moghimi, Zaroff, Ringleb утверждается, что при расположении очага ишемии в левом полушарии наблюдается выраженная активация как симпатической, так и парасимпатической нервной системы, сопровождающиеся разнообразными эффектами со стороны сердечно-сосудистой системы (Moghimi N., et al., 2013, Zaroff J. G., et al., 2000, Ringleb P.A., et al., 2008). В настоящем исследовании при левосторонней локализации очага ишемии у больных с метаболическим синдромом, в отличие от правосторонней локализации очага, выявлено повышение дневного систолического артериального давления с менее выраженным его снижением в ночное время, а также отсутствием удлинения интервала QT, свидетельствующие об активации симпатического звена ВНС. При этом указанные изменения отсутствовали у пациентов в остром периоде ишемического инсульта без метаболических нарушений. Роль МС остается недостаточно ясной, однако, нельзя исключить, что важную роль в данном

вопросе играет развитие таких осложнений как болезнь «малых» сосудов головного мозга, эндотелиальная дисфункция и поражение сердечно-сосудистой системы на фоне ожирения, АГ, сахарного диабета 2 типа, приводящих к большей дезинтеграции структур ВНС.

При разделении пациентов на группы в соответствии с клиническими подтипами ишемического инсульта (лакунарный, атеротромботический и гемодинамический) с разными по величине ишемическими очагами были выявлены высокие показатели дневной ЧСС и систолического АД при больших размерах очага у больных на фоне метаболического синдрома. Это могло быть связано как с компенсаторными механизмами поддержания перфузии головного мозга, так и более выраженной у них реактивностью ВНС на церебральный стресс в отличие от больных с очагами небольшого размера при лакунарных инсультах. При этом диастолическое АД было выше при очагах ишемии малого диаметра, что, возможно, говорит о большей сохранности барорефлекторных влияний в данном случае.

У больных с ОНМК на фоне МС регистрировались более высокие показатели депрессии по сравнению с больными ИИ без МС. Существуют данные о том, что у пациентов с сахарным диабетом 2 типа депрессивные эпизоды наблюдаются в два раза чаще по сравнению с лицами, не страдающими этим заболеванием. Наличие же депрессии повышает риск развития сахарного диабета на 60% (Badescu SV et al., 2016). При отсутствии видимой генетической предрасположенности развития данного состояния к нему могут привести такие факторы, как низкий социо-экономический статус, нарушение сна, отсутствие физических упражнений и несбалансированное питание (Badescu SV et al., 2016). Важным патофизиологическим механизмом может быть развитие хронического стресса с активацией гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси. Повышение концентрации кортизола и гиперактивация СНС приводит к развитию инсулинорезистентности и центрального ожирения, одновременно способствуя развитию тревожности,

анорексии и депрессивного синдрома (Anreaoulakis E. et al., 2012). Хронический стресс приводит также к выбросу провоспалительных цитокинов, стимулируя бета-клетки поджелудочной железы, способствуя развитию инсулинорезистентности, а также влияя на нейротрансмиттерный метаболизм, нейроэндокринные функции, синаптическую пластичность, приводя к поведенческим нарушениям и депрессии (Anreaoulakis E. et al., 2012, Badescu S.V. et al., 2016).

Подавляющее большинство пациентов, особенно в раннем восстановительном периоде инсульта, погибают не от неврологических, а от сердечно-сосудистых нарушений, что делает изучение цереброкардиального синдрома важным и актуальным для определения объема терапевтических мероприятий и прогноза заболевания. Индивидуализированный подход в диагностике данного состояния, оценка выраженности системного воспаления и гиперсимпатикотонии, а также назначение инструментальных методов исследования (суточное мониторирование по Холтеру) может предотвратить развитие фатальных осложнений и улучшить качество жизни пациентов с ишемическим инсультом, протекающим на фоне метаболического синдрома.

## ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ишемическим инсультом на фоне метаболического синдрома выявлены нарушения сердечного ритма в виде фибрилляции предсердий (12%), желудочковых и наджелудочковых экстрасистол (54%), удлинения интервала QT (52%). При этом фибрилляции предсердий сопровождались более низкими показателями циркадного индекса по сравнению с пациентами без аритмии ( $p=0,011$ ), а также минимальным снижением ЧСС в ночное время по сравнению с дневным. Удлинение интервала QT чаще наблюдалось в пожилом ( $p=0.02$ ) и старческом возрасте ( $p=0.02$ ).
2. У 68% пациентов с ишемическим инсультом и метаболическим синдромом отмечалось нарушение циркадной регуляции артериального давления. В 12% наблюдений выявлено избыточное снижение систолического артериального давления в ночное время. У пациентов старческого возраста средние значения дневного систолического артериального давления, дневного и ночного диастолического артериального давления были достоверно ниже аналогичных показателей средней возрастной подгруппы.
3. При левосторонней локализации очага ишемии у больных с метаболическим синдромом, в отличие от правосторонней локализации очага, выявлены более высокие показатели дневного систолического артериального давления ( $p=0.019$ ), менее выраженное его снижение в ночное время ( $p=0.021$ ), а также отсутствие удлинения интервала QT.
4. При лакунарных инсультах отмечаются более низкие величины среднего дневного показателя частоты сердечных сокращений и систолического артериального давления, но более высокий уровень диастолического артериального давления по сравнению с пациентами с атеротромботическим и гемодинамическим инсультами. При метаболическом синдроме лакунарные инсульты характеризуются

более высокими значениями дневного систолического артериального давления по сравнению с больными без метаболических нарушений.

5. У пациентов с ОНМК вне зависимости от наличия метаболического синдрома отмечается активация системного воспалительного ответа в виде повышения ФНО $\alpha$  ( $p=0.027$ ), ИЛ-1, ИЛ-6, концентрации лейкоцитов, нейтрофилов, индекса Кребса и снижения показателей лимфоцитов крови, особенно выраженная в старческом возрасте.
6. По мере повышения возраста пациентов с ишемическим инсультом на фоне метаболического синдрома нарастает активность симпатической нервной системы. У пациентов старческого возраста отмечаются более высокие значения индекса Кердо, чем у пациентов среднего возраста ( $p=0.023$ ), у которых отмечалось преобладание тонуса парасимпатической нервной системы.
7. У пациентов с ишемическим инсультом, протекающим на фоне метаболического синдрома, при тестировании по шкале депрессии Гамильтона выявлены более выраженные психопатологические нарушения по сравнению с пациентами без метаболического синдрома. Существенных различий по результатам теста МоСА, оценивающего когнитивные функции, между группами не обнаружено.



## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При развитии ОНМК, являющегося стрессовым фактором для организма, происходит целый комплекс нейрогуморальных, нейроэндокринных и иммунных сдвигов, сопровождающихся выбросом биологически активных веществ, модулирующих развитие адаптационного синдрома, который в условиях метаболического дисбаланса может быть нарушен. Необходимо учитывать развитие системной воспалительной реакции с активацией провоспалительных цитокинов, способствующих возникновению пневмоний, воспалительных заболеваний мочевыделительного тракта и др., в связи с чем должно быть уделено особое внимание профилактике воспалительных заболеваний у данной группы пациентов.
2. Учитывая выраженную гиперсимпатикотонию, возникающую у пациентов в остром периоде ОНМК на фоне МС, пациентам рекомендуется снижение веса и диетотерапия, направленная на ограничение системного воспалительного ответа, провоцирующего выброс катехоламинов, с низким содержанием легкоусвояемых углеводов и жиров. Необходим контроль гликемии для исключения развития сахарного диабета и его осложнений.
3. У пациентов с ОНМК возможно как снижение, так и повышение показателей АД в ночное время относительно нормальных значений, что в обоих случаях ухудшает прогноз и требует коррекции терапии. В связи с этим всем пациентам с ОНМК, особенно протекающим на фоне МС, рекомендуется инструментальный контроль показателей периферической гемодинамики (суточное мониторирование ритма сердца и АД по Холтеру). Среди больных с ОНМК с МС выявлена более частая встречаемость удлинения интервала QT при локализации очага ишемии в правой гемисфере.

4. Пациентам в остром периоде ОНМК на фоне МС рекомендовано исключать при возможности препараты, влияющие на продолжительность интервала QT - азитромицин, кларитромицин, метронидазол, антиаритмические препараты (прокаинамид, амиодарон), антидепрессанты (амитриптилин), антипсихотические препараты (галоперидол, клозапин). ввиду высокой распространенности брадиаритмии в данной группе пациентов.
5. При локализации очага ишемии в левой гемисфере при ОНМК у пациентов с МС требуется тщательный контроль как дневного, так и ночного АД ввиду их возможного повышения, что может способствовать развитию повторных эпизодов ОНМК, возникновению нарушений сердечного ритма и прогрессированию систолической дисфункции.
6. У пациентов, переносящих ишемический инсульт лакунарного подтипа определяется более низкое систолическое, но более высокое диастолическое артериальное давление по сравнению с ОНМК других подтипов, что требует коррекции назначаемой антигипертензивной терапии и динамической оценки состояния почечных функций.
7. У пациентов с ОНМК на фоне МС отмечается более выраженные проявления психопатологических нарушений (депрессия средней степени тяжести по шкале Гамильтона), в связи с чем рекомендуется динамическая оценка нейропсихического статуса больного с использованием валидизированных шкал и соответствующей коррекцией психического состояния пациента.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВ блокада – блокада атриовентрикулярного узла

АД – артериальное давление

АТИ – атеротромботический подтип инсульта

ВНС – вегетативная нервная система

ГДИ – гемодинамический подтип инсульта

ДАД – диастолическое артериальное давление

ИИ – ишемический инсульт

ИЛ - интерлейкин

ЛИ – лакунарный инсульт

МС – метаболический синдром

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ПсНС – парасимпатическая нервная система

САД – систолическое артериальное давление

СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа

СНС – симпатическая нервная система

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФНО альфа – фактор некроза опухолей альфа

ФП – фибрилляция предсердий

ЦКС – церебро-кардиальный синдром

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ - электрокардиограмма

NIHSS – National Institute of Health Stroke Scale

МОСА – Montreal Cognitive Assessment Scale

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анисимова А.В. и соавт. Профилактика инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий: роль современных антикоагулянтов/ Анисимова А.В., Гендлин Г.Е., Борисов С.Н // Журнал неврологии и психиатрии. – 2013. – № 9. – с. 62-69.
2. Белкин А. А. и соавт. Цереброкардиальный синдром. Дифференциальная диагностика, лечебная тактика / Белкин А. А., Громов В. С., Левит А. Л., Малкова О. Г. // Клинические наблюдения. 2014. № 1. С. 29—38.
3. Белоцерковцева Л.Д. и соавт. Особенности метаболического синдрома у женщин в различные периоды жизни: патогенез, клиника, диагностика, лечение/ Белоцерковцева Л.Д., Коваленко Л.В., Корнеева Е.В., Майер Ю.И., Шишанок О.Ю., Ерченко Е.Н. // Учебное пособие. — М.: Академия Естествознания, 2010. — 73 с.
4. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение / под ред. А. М. Вейна. М.: Медицинское информационное агентство, 2003. 752 с.
5. Какорин С. В. И соавт. Острое нарушение мозгового кровообращения у больных сахарным диабетом 2 типа / Какорин С. В., Тулякова Э. В. // Сахарный диабет. - 2013. - № 1. - С. 63–70.
6. Красильникова А.С. и соавт. Факторы риска летальных исходов у больных с инсультом/ Красильникова А.С., Тибеккина Л.М. // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова, Т.Х., специальный выпуск. XVII всероссийская научно-практическая конференция «Поленовские чтения» СПб, 23-25 .04.2018 г. Сборник материалов. С.132-133
7. Лиманкина И. Н. Цереброкардиальный синдром/ Лиманкина И. Н. // Вестник аритмологии. - 2009. - № 58. - С. 25–41.

8. Лиманкина И. Н. Кардиомиопатия такотсубо/ Лиманкина И. Н. // Вестник аритмологии. 2009. № 56. С. 48–58.
9. Лурия А.Р. Основы нейропсихологии/ Лурия А.Р. М.: Издательский центр «Академия», 2003. 384 с.
10. Петрова М. Н., и соавт. Метаболический Синдром У Больных С Ишемическим Инсультом/ Петрова М. Н., Николаева Т. Я., Слепцов А. Н.// Вестник СВФУ. – 2014. – т. 11, № 3. – с. 158-162.
11. Попельшева А. Э. и соавт. Коррекция артериального давления и тяжесть неврологических нарушений у пациентов с кардиоцеребральным синдромом в остром периоде мозгового инсульта/ Попельшева А. Э., Калягин А. Н., Родиков М. В., Котловский М. Ю.// Вестник аритмологии. 2010. - № 60. - С. 35–47.
12. Порядная О. В. и соавт. Цереброкардиальный синдром в остром периоде инфаркта головного мозга / Порядная О. В., Шоломова Е. И.// Бюллетень медицинских Интернет-конференций. - 2013. - Т. 3, № 3. - С. 503–504.
13. Ротарь О. П. и соавт. Распространенность Метаболического Синдрома В Разных Городах РФ/Ротарь О. П., Либис Р. А., Исаева Е. Н. и соавт.// Российский кардиологический журнал. – 2012. – т. 2 (94). – с.55–62.
14. Самохвалова Е. В., и соавт. Ишемический инсульт и вариабельность ритма сердца /. Самохвалова Е. В., Гераскина Л. А., Фонякин А. В.// Креативная кардиология. - 2008. - № 1. - С. 93–102.
15. Скворцова В.И., Шетова И.М., Какорина Е.П. и соавт. Результаты реализации «Комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с острым нарушением мозгового кровообращения в Российской Федерации»// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018.118(4). С. 5-12.
16. Суслина З. А. Практическая кардионеврология/Суслина З. А., Фонякин А. В. М.: Има-пресс, 2010. 56 с.

17. Инсульты. Руководство для врачей / под ред. Л. В. Стаховской, С. В. Котова. М.: Изд-во МИА, 2014. 385 с.
18. Тибекина Л. М., Щербук Ю. А. Геморрагическая трансформация при кардиоэмболическом инсульте/ Тибекина Л. М., Щербук Ю. А. // Вестник СПбГУ. Серия 11. Медицина. 2013. Вып. 1. С. 81–93.
19. Тибекина Л. М. Нарушения сердечного ритма у больных с ишемическим инсультом/ Тибекина Л. М. // Вестник СПбГУ. Серия 11. Медицина. - 2015. - Вып. 4. - С. 87–99.
20. Уточкина И. М. и соавт. Прогностическое значение автономной дисрегуляции сердца при церебральных инсультах / Уточкина И. М., Шамуров Ю. С., Миронов В. А // Бюллетень сибирской медицины. - 2008. - № 17. - С. 15–45.
21. Фонякин А. В. Кардиологическая диагностика при ишемическом инсульте/Фонякин А. В., Суслина З. А., Гераскина Л. А. СПб.: Инкарт, 2005. 224 с.
22. Целуйко В.И., Радченко О.В. Холтеровское мониторирование в диагностике нарушений ритма и проводимости сердца/ В.И. Целуйко, О.В. Радченко. Ліки України. – 2016. - т.№5-6 (201-202). – с.21-36.
23. Шишкин А. Н., и соавт. Вариабельность ритма сердца как предиктор сердечно-сосудистой патологии у больных с метаболическим синдромом / Шишкин А. Н., Мальцева Л. М. // Вестник СПбГУ. Серия 11. Медицина. - 2012. - Вып. 1. - С. 18–22.
24. Шишкин А. Н., Дроганова А. С. Влияние компонентов метаболического синдрома на течение ишемической болезни сердца/ Шишкин А. Н., Дроганова А. С. // Вестник СПбГУ. Серия 11. Медицина. - 2014. - Вып. 4. - С.18–25.
25. Якупов Э. З., Овсянникова К. С. Оценка межполушарной асимметрии по данным анализа вариабельности ритма сердца у пациентов в остром

- периоде ишемического инсульта./ Якупов Э. З., Овсянникова К. С. // Асимметрия. - 2015. - Т. 9, № 1. - С. 25–29.
26. Afsar B., Sag A.A., Yalcin C.E. et al. Brain-kidney crosstalk: definition and emerging evidence/ Afsar B., Sag A.A., Yalcin C.E. et al// Eur J Intern Med. – 2016. – vol.36. – pp.7-12
  27. Akoudad S., Sedaghat S., Hofman A. et al. Kidney function and cerebral small vessel disease in the general population/ Akoudad S., Sedaghat S., Hofman A. et al. //Int J Stroke. – 2015. – vol.10(4). – pp.603-8.
  28. Akıl E., et al. Identifying autonomic nervous system dysfunction in acute cerebrovascular attack by assessments of heart rate variability and catecholamine levels/ Akıl E., Tamam Y., Akıl M. A. // J. of Neurosciences in Rural Practice. - 2015. - vol. 6, N 2. - pp. 145–150.
  29. Alkagiet S, Papagiannis A, Tziomalos K. Associations between nonalcoholic fatty liver disease and ischemic stroke/Alkagiet S, Papagiannis A, Tziomalos K.//World J Hepatol. – 2018. – vol.10(7). – pp.474-478.
  30. Al-Qudah Z. A., et al. Disorders of the autonomic nervous system after hemispheric cerebrovascular disorders: An update / Al-Qudah Z. A., Yacoub H. A., Souayah N // J. of Vascular and Interventional Neurology. - 2015. - vol. 8, N 4. - pp. 43–52.
  31. Algra A. et al. Side of brain infarction and long-term risk of sudden death in patients with symptomatic carotid disease/Algra A., Gates P., Fox J., Hachinski V., Barnett H.// Stroke.-2003.-Vol. 34.-P. 2871–2875.
  32. Amantea D. et al. Rational modulation of the innate immune system for neuroprotection in the ischemic stroke./ Amantea D., Micieli G., Tassorelli C., Cuartero M.I., Ballesteros I., Certo M., Moro M.A., Lizasoain I. Bagetta G.//Frontiers in neuroscience. – 2015. – Vol. 9. – pp. 1-20.
  33. An C., et al. Molecular dialogues between the ischemic brain and the peripheral immune system: Dualistic roles in injury and repair / An C., Shi

- Y., Li P., Hu X., Gan Y., Stetler R. A., Leak R. K., Gao Y., Sun B. L., Zheng P., Chen J. // *Progress in Neurobiology*. - 2014. - vol. 115. - pp. 6–24.
34. Andreoulakis E. et al. Depression in diabetes mellitus – a comprehensive review/ Andreoulakis E., Hyphantis T., Kandyliis D//*Hippocrates*. – 2012. – vol. 16(3). – PMC3738724.
35. Arboix A. Cardiovascular risk factors for acute stroke: Risk profiles in the different subtypes of ischemic stroke / Arboix A.// *World J. Clin. Cases*. - 2015. - Vol. 3, N 5, - P. 418–429.
36. Arboix A., Blanco-Rojas L., Marti-Vilalta J.L. Advancements in understanding the mechanisms of symptomatic lacunar ischemic stroke: translation of knowledge to prevention strategies/ Arboix A., Blanco-Rojas L., Marti-Vilalta J.L. // *Expert Rev. Neurother*. – 2014. – vol.14(3). – pp.261–276.
37. Armani A., et al. Molecular mechanisms underlying metabolic syndrome: the expanding role of the adipocyte/ Armani A., Berry A., Cirulli F., Caprio M.// *FASEB J*. – 2017. - 31(10). -4240-4255.
38. Arnoldussen I.A.C., et al. Obesity and dementia/ Arnoldussen I.A.C., Kiliaan A.J., Gustafson D.R.// *Eur Neuropsychopharmacol*. – 2014. – vol.24(12). –pp.1982–1999.
39. Aschner P., et al. The IDF Consensus Worldwide Definition Of The Metabolic Syndrome/Aschner P., Balkau B., Barter P. Bennett P. et al.// *The Lancet*. – 2005. – vol.366. – pp.1059-1062.
40. Badescu S.V. et al. The association between diabetes mellitus and depression/ Badescu S.V., Tataru C., Kobylinska L. et al//*J Med Life*. – 2016. – vol. 9(2). – PMC4863499.
41. Baranchuk A., et al. The central nervous system and sudden cardiac death: What should we know?/ Baranchuk A., Nault M., Morillo C.// *Cardiology J*.- 2009. - Vol. 16, N 2. - P. 105–112.



42. Bailey E.L., Smith C., Sudlow C.L.M. Pathology of Lacunar Ischemic Stroke in Humans— A Systematic Review/ Bailey E.L., Smith C., Sudlow C.L.M.//Brain Pathology. – 2012. – vol. 22. – pp.583–591.
43. Berthoud H-R, Münzberg H. The lateral hypothalamus as integrator of metabolic and environmental needs: From electrical self-stimulation to optogenetics/ Berthoud H-R, Münzberg H. //Physiology & Behavior. – 2011. – vol.104(1). – pp.29-39.
44. Bieghs V. et al. The innate immune response during liver inflammation and metabolic disease/ Bieghs V., Trautwein C.// Trends Immunol. - 2013. – Vol. 34(9). –P.446-52.
45. Billman G. Cardiac autonomic neural remodeling and susceptibility to sudden cardiac death: effect of endurance exercise training / Billman G. // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. - 2009. - vol. 297. - pp. 171–193.
46. Bonaz B. et al. Vagal tone: effects on sensitivity, motility, and inflammation/Bonaz B., Sinniger V., Pellissier S.// Neurogastroenterol Motil. – 2016. – vol. 28. – pp. 455–46.
47. Borison H, Domjan D. Persistence of the cardio-inhibitory response to brain stem ischaemia after destruction of the area postrema and the dorsal vagal nuclei/ Borison H, Domjan D. //The Journal of Physiology. – 1970. –vol. 211(2). – pp.263-277.
48. Boudina S., Abel E.D. Diabetic cardiomyopathy, causes and effects/ Boudina S., Abel E.D.// Rev Endocr Metab Disord . – 2010. – vol.11(1). – pp.31–39.
49. Boudina S., Abel E.D. Diabetic cardiomyopathy revisited/ Boudina S., Abel E.D.// Circulation. – 2007. – vol.115. – pp.3213-3223.
50. Brämer Det al. Study protocol: prediction of stroke associated infections by markers of autonomic control / Brämer D., Hoyer H., Günther A., Nowack S., Brunkhorst F. M., Witte O. W., Hoyer D. // BMC Neurology. - 2014. - vol. 14, N 9. - pp. 230–256.

51. Britton J, et al. The Ictal Bradycardia Syndrome: Localization and Lateralization/ Britton J, Ghearing G, Benarroch E, Cascino G. // *Epilepsia*. – 2006. – vol.47(4). – pp.737-744.
52. Brocca ME, Pietranera L, de Kloet ER, De Nicola AF. Mineralocorticoid Receptors, Neuroinflammation and Hypertensive Encephalopathy/Brocca ME, Pietranera L, de Kloet ER, De Nicola AF.//*Cell Mol Neurobiol*. – 2018. [Epub ahead of print].
53. Caplan L.R. Lacunar Infarction and Small Vessel Disease: Pathology and Pathophysiology/ Caplan L.R. //*Journal of Stroke*. – 2015. – vol.17(1). – pp.2-6.
54. Cechetto D.F. Cortical control of the autonomic nervous system/ Cechetto D.F.// *Exp Physiol*. – 2014. - pp 326–33.
55. Chechlacz M., et al. The frequency and severity of extinction after stroke affecting different vascular territories/ Chechlacz M., Rotshteinb P., Demeyerea N., Bickertonb W-L., Humphreysa G.W.// *Neuropsychologia*. – 2014. – vol.54. – pp.11–17.
56. Christensen H. Insular lesions, ECG abnormalities, and outcome in acute stroke/ Christensen H. // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 2005. – vol.76(2). – pp.269-271.
57. Cieślak M., et al. Relationship between the induction of inflammatory processes and infectious diseases in patients with ischemic stroke/ Cieślak M., Wojtczak A., Cieślak M.//*Acta Biochimica Polonica*. – 2013. – vol. 60(3). - p.345-349.
58. Colivicchi F, et al. ANMCO scientific statement: clinical management of hypercholesterinemia in patients with acute coronary syndrome/Colivicchi F, Massimo Gulizia M, Arca M, Abrignani MG, Perna GP, Mureddu GF, Nardi F, Riccio C// *Eur Heart J Suppl*. – 2017. – vol. 19(Suppl D):D64-D69.

59. Colivicchi F, et al. Cardiac Autonomic Derangement and Arrhythmias in Right-Sided Stroke With Insular Involvement / Colivicchi F, Bassi A, Santini M, Caltagirone C. // *Stroke*. – 2004. – vol. 35(9). – pp.2094-2098.
60. Colivicchi F, et al. Prognostic Implications of Right-Sided Insular Damage, Cardiac Autonomic Derangement, and Arrhythmias After Acute Ischemic Stroke/ Colivicchi F, Bassi A, Santini M, Caltagirone C. // *Stroke*. – 2005. – vol.36(8). – pp.1710-1715.
61. Corino V.D.A. et al. Circadian variation of variability and irregularity of heart rate in patients with permanent atrial fibrillation: relation to symptoms and rate control drugs/ Corino V.D.A., Platonov P.G., Enger S., Tveit A., Ulimoen S.R.// *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. - 2015. – vol.309. – pp.2152–2157.
62. Critchley H.D., et al. Human cingulate cortex and autonomic control: converging neuroimaging and clinical evidenc/Critchley H.D., Mathias C.J., Joseph O., O'Doherty J., Zanini S., Dewar B.-K., Cipolotti L., Shallice T., Dolan R.J.// *Brain*. – 2003. – vol. 126. - pp. 2139-2152.
63. Critchley H., Taggart P., Sutton P. M., Holdright D. R., Batchvarov V., Hnatkova K., Malik M., Dolan R. J. Mental stress and sudden cardiac death: asymmetric midbrain activity as a linking mechanism // *Brain*. 2005. Vol. 128. P. 75–85.
64. Czech M.P. Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes/ Czech M.P.//*Nature medicine*. – 2017. – 23(7). – pp. 803-814.
65. Dampney R.A.L. Central neural control of the cardiovascular system: current perspectives/ Dampney R.A.L.// *Adv Physiol Educ*. – 2016. – vol.40. – pp.283–296.
66. Dampney R. A. L., et al. Medullary and supramedullary mechanisms regulating sympathetic vasomotor tone /Dampney R. A. L., Horiuchi J., Tagawa T., Fontes M. A. P., Potts P. D., Polson J. W.// *Acta Physiol Scand*. – 2003. – vol.177. – pp.209–218.

67. Del Bene A., Palumbo V., Lamassa M. et al. Progressive lacunar stroke: Review of mechanisms, prognostic features, and putative treatments/ Del Bene A., Palumbo V., Lamassa M. et al. // *Int J Stroke*. – 2012. – vol.7(4). – pp.321-9.
68. Del Rio R., et al. Neuron-Glia Crosstalk in the Autonomic Nervous System and Its Possible Role in the Progression of Metabolic Syndrome: A New Hypothesis/ Del Rio R., Quintanilla R.A., Orellana J.A., Retamal M.A.// *Frontiers in Physiology*. – 2015. – vol. 6. – art. 350.
69. De Morree H, et al. Central nervous system involvement in the autonomic responses to psychological distress/ De Morree H, Szabó B, Rutten G, Kop W. // *Neth Heart J*. – 2012. – vol.21(2). – pp.64-69
70. Dergacheva O., et al. Function and modulation of premotor brainstem parasympathetic cardiac neurons that control heart rate by hypoxia-, sleep-, and sleep-related diseases including obstructive sleep apnea/Dergacheva O., Weigand L.A., Dyavanapalli J., Mares J., Wang X., Mendelowitz D.// *Progress in Brain Research*, - 2014. - Volume 212, - pp. 39-58.
71. Dewey H.M. et al. Lifetime cost of stroke subtypes in Australia: findings from the North East Melbourne Stroke Incidence Study (NEMESIS)// *Stroke*. – 2003. – N. 34 (10). – p. 2502-2507.
72. Dicker D., et al. Blood pressure variability in acute ischemic stroke depends on hemispheric stroke location/Dicker D., Maya I., Vasilevsky V., Gofman M., Markowitz D., Beilin V., Sarid M., Yosefy C.// *Blood Pressure*. – 2006. – vol.15. – pp.151–156.
73. Dombrowski C., et al. Cardiovascular manifestation of neurologic disease/Dombrowski C., Laskowitz D.// *Handb Clin Neurol*. – 2014. – vol. 119. – pp.3-17.
74. Dorrance A.M., et al. Effects of Stroke on the Autonomic Nervous System /Dorrance A.M., Fink G.//*Comprehensive Physiology*. – 2015. – vol. 5. – pp. 1241-1263.

75. Ernst G. Heart-Rate variability—More than Heart Beats?/ Ernst G.// *Front. Public Health.* – 2017. –vol.5. – art.240.
76. Esler M. Mental Stress and Human Cardiovascular Disease/ Esler M.//*Neurosci Biobehav.* - 2017. – vol.74. – pp.269-276.
77. Esser N., et al. Anti-inflammatory agents to treat or prevent type 2 diabetes, metabolic syndrome and cardiovascular disease/Esser N., Paquot N., Scheen A.J.// *Expert Opin. Investig. Drugs.* – 2014. – vol. 24. – pp.283-307.
78. Fajemiroye JO, da Cunha LC, Saavedra-Rodríguez R, et al. Aging-Induced Biological Changes and Cardiovascular Diseases/Fajemiroye JO, da Cunha LC, Saavedra-Rodríguez R, et al.//*Biomed Res Int.* – 2018. – vol.10;2018:7156435. eCollection 2018.
79. Ferguson AV, et al. The paraventricular nucleus of the hypothalamus – a potential target for integrative treatment of autonomic dysfunction/ Ferguson AV, Latchford KJ, Samson WK.//*Expert Opinion on Therapeutic Targets.* – 2008. – vol.12(6). –pp.717-727.
80. Finsterer J., et al. CNS disease affecting the heart: brain-heart disorders/Finsterer J., Wahbi K.// *J Neurol Sci.* – 2014. - 345(1-2). – pp. 8-14.
81. Fink N.J., Frampton C.M., Lyden P., Lee C.F. Does Hemispheric Lateralization Influence Functional and Cardiovascular Outcomes After Stroke? An Analysis of Placebo-Treated Patients From Prospective Acute Stroke Trials/ Fink N.J., Frampton C.M., Lyden P., Lee C.F.// *Stroke.* – 2008. – vol.39. – pp.3335-334.
82. Flynn F. Anatomy of the insula functional and clinical correlates / Flynn F. //*Aphasiology.* - 1999. – vol.13(1). – pp.55-78.
83. Flores-Medina Y., et al. Brain lateralisation of cortical movement: neuropsychological evidence of the unilateral stroke/Flores-Medina Y., Chavez-Oliveros M., Medina L.D., Rodriguez-Agudelo Y., Solis-Vivanco R.// *Brain and Cognition.* – 2014. – vol.84. – pp.164–169.

84. Galea E., Issertial O., Seylas J., Pelligrino D. A., Pinard E. Chronic nitric oxide synthase inhibition does not induce cerebrovascular inflammation/ Galea E., Issertial O., Seylas J., Pelligrino D. A., Pinard E. //Soc. Neurosci. Abstr. – 2000. -vol. 26. -pp. 644.
85. Gao J, et al. Enhanced responses of the anterior cingulate cortex neurones to colonic distension in viscerally hypersensitive rats / Gao J, Wu X, Owyang C, Li Y. //The Journal of Physiology. – 2005. – vol.570(1). –pp.169-183
86. Ghahremani A, et al. The Role of Right Anterior Insula and Salience Processing in Inhibitory Control/ Ghahremani A, Rastogi A, Lam S. // Journal of Neuroscience. – 2015. – vol.35(8). – pp.3291-3292.
87. Gianaros P, et al. Regional cerebral blood flow correlates with heart period and high-frequency heart period variability during working-memory tasks: Implications for the cortical and subcortical regulation of cardiac autonomic activity./ Gianaros P, Van der Veen F, Jennings J. // Psychophysiology. – 2004. – vol.41(4). – pp.521-530.
88. Giles T.D., et al. Diabetes mellitus and heart failure. Basic mechanisms, clinical features, and therapeutic considerations/Giles T.D., Sander G.E.// Cardiol Clin. – 2004. – vol.22. – pp.553–568.
89. Gopinath R, Ayya SS. Neurogenic stress cardiomyopathy: What do we need to know/Gopinath R, Ayya SS.//Ann Card Anaesth. – 2018. – vol.21(3). – pp.228-234.
90. Gourine A.V., et al. Cardiac vagal preganglionic neurons: an update/Gourine A.V., Machhada A., Trapp S., Spyer K.M.// Auton. Neurosci. – 2016. – vol.199. – pp.24-8.
91. Gray M. A. et al. A cortical potential reflecting cardiac function/ Gray M. A., Taggart P, Sutton P.M., Grooves D., Holdright D.R., Bradbury D., Brull D., Critchley H.D. //Proceedings of the National Academy of Sciences.- 2007. – vol.104(16). – pp.6818-6823.

92. Gregory T., Smith M. Cardiovascular complications of brain injury/ Gregory T., Smith M.// Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain. - 2011. - vol. 45. - pp. 245–267.
93. Guertl B., et al. Metabolic cardiomyopathies/ Guertl B., Noehammer C., Hoefler G.// Int. J. Exp. Path. – 2000. – vol.81. – pp.349-372.
94. Guillemot-Legris O., et al. Obesity-induced neuroinflammation: beyond the hypothalamus/ Guillemot-Legris O., Muccioli G.G.// Trends in Neurosciences 2017. – vol. 40(4). – pp.237-253.
95. Gulli G., et al. Effects of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation on the autonomic regulation of cardiovascular function/Gulli G., Tarperi C. Cevese A., Acler M., Bongiovanni G., Manganotti P.// Exp Brain Res. – 2013. –vol. 226. – pp.265–27.
96. Guo Y-F., et al. Circadian rhythm in the cardiovascular system: Chronocardiology/Guo Y-F., Stein P.K.// American Heart Journal. – 2003. – vol. 145(5). – pp.779-786.
97. Gustafson B. Adipose tissue, inflammation and atherosclerosis/ Gustafson B.//Journal of atherosclerosis and thrombosis. – 2010. – 17(4). – pp.332-341.
98. Hänsel A, Känel RV. The ventro-medial prefrontal cortex: a major link between the autonomic nervous system, regulation of emotion, and stress reactivity?/ Hänsel A, Känel RV. // Biopsychosocial Med biopsychosocial Medicine. – 2008. – vol.2(1). – pp.21.
99. Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ, Shaw JE, Gregg EW. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence/Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ, Shaw JE, Gregg EW//Diabetologia. – 2018. [Epub ahead of print]
100. Hayden M.R., et al. Myocardial Myocyte Remodeling and Fibrosis in the Cardiometabolic Syndrome/ Hayden M.R., Chowdhury N., Govindarajan G., Karuparthi P.R., Habibi J., Sowers J.R., and Truman H.S.// J Cardiometab Syndr. – 2006. – vol.1(5). – pp.326-33.

101. Helenius J, Goddeau R.P, Moonis M., Henninger N. Impact of Leukoaraiosis Burden on Hemispheric Lateralization of the National Institutes of Health Stroke Scale Deficit in Acute Ischemic Stroke/ Helenius J, Goddeau R.P, Moonis M., Henninger N.// *Stroke*. – 2016,- vol.47. – pp.00-00.
102. Hilz MJ, et al. Right ventromedial prefrontal lesions result in paradoxical cardiovascular activation with emotional stimuli/ Hilz MJ, Devinsky O, Szczepanska H, Borod JC, Marthol H, Tutaj M// *Brain*. – 2006. – vol.129(12). – pp.3343-3355.
103. Hilz MJ, Schwab S. Stroke-Induced Sudden-Autonomic Death: Areas of Fatality Beyond the Insula/ Hilz MJ, Schwab S. // *Stroke*. – 2008. – vol.39(9). – pp.2421-2422.
104. Hilz MJ, Liu M, Roy S, Wang R. Autonomic dysfunction in the neurological intensive care unit/Hilz MJ, Liu M, Roy S, Wang R.//*Clin Auton Res*. – 2018 [Epub ahead of print].
105. Hinson H.E., et al. Manifestation of hyperadrenic state after acute brain injury /Hinson H.E., Sheth K.N.// *Curr Opin Crit Care*. – 2012. – vol.18. – pp.139–145.
106. Holliday E.G., Traylor M., Malik R. Polygenic overlap between kidney function and large artery atherosclerotic stroke/Holliday E.G., Traylor M., Malik R // *Stroke*. – 2014. – vol. 45(12). – pp. 3508–3513.
107. Ilkun O., et al. Cardiac Dysfunction and Oxidative Stress in the Metabolic Syndrome: an Update on Antioxidant Therapies/Ilkun O., Boudina S.// *Curr Pharm Des*. – 2013. – vol. 19(27). – pp.4806–4817.
108. Isfort M., et al. Metabolic Dysfunction in Diabetic Cardiomyopath /Isfort M., Stevens S.C.W., Schaffer S., Jong C.J., Wold L.E.// *Heart Fail Rev*. – 2014. -19(1): .
109. Jais A., et al. Hypothalamic inflammation in obesity and metabolic disease/ Jais A., Brünin J.C.// *J Clin Invest*.- 2017. – vol.127(1). – pp.24–32.



110. Japundzic-Zigon N., et al. Sudden death: Neurogenic causes, prediction and prevention/ Japundzic-Zigon N., Sarenac O., Lozic M. et al.// *Eur J Prev Cardiol.* – 2018. – vol.25(1). – pp.29-39.
111. Jeppesen J., et al. Heart rate variability analysis indicates preictal parasympathetic overdrive preceding seizure-induced cardiac dysrhythmias leading to sudden unexpected death in a patient with epilepsy /Jeppesen J., Fuglsang-Frederiksen A., Brugada R., Pedersen B., Rubboli G., Johansen P., Beniczky S.// *Epilepsia.* – 2014. – vol.55(7). – e67–e71.
112. Jiang S, Li T, Ji T, Yi W, Yang Z, Wang S, Yang Y, Gu C. AMPK: Potential Therapeutic Target for Ischemic Stroke/Jiang S, Li T, Ji T, Yi W, Yang Z, Wang S, Yang Y, Gu C.//*Theranostics.* – 2018. – vol.10;8(16). – pp.4535-4551.
113. Jindal A., Whaley-Connell A., Sowers J. R. Obesity and Heart Failure as a Mediator of the Cerebrorenal Interaction/ Jindal A., Whaley-Connell A., Sowers J. R.// *Contrib. Nephrol.* - 2013. - vol. 179. - pp. 15–23.
114. Jones C, et al. The neuropsychological impact of insular cortex lesions / Jones C, Ward J, Critchley H. // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* – 2010. – vol.81(6). – pp.611-618.
115. Jordan D. Vagal control of the heart: central serotonergic (5-HT) mechanisms/ Jordan D.// *Exp Physiol.* – 2005. – vol.90.2. - pp 175–181.
116. Kalita J., Singh R.K., Misra U.K. Cerebral Salt Wasting Is the Most Common Cause of Hyponatremia in Stroke/ Kalita J., Singh R.K., Misra U.K. // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* – 2017. – vol.26(5). – pp.1026-1032.
117. Kastaun S., et al. Psychosocial and psychoneuroendocrinal aspects of Takotsubo syndrome/ Kastaun S., Gerriets T., Tschernatsch M., Yeniguen M., Juenemann M.// *Nature Reviews Cardiology.* – 2016. – vol.3(11). – pp.688–694.
118. Katsanos A.H., et al. Electrocardiographic abnormalities and cardiac arrhythmias in structural brain lesions/Katsanos A.H., Korantzopoulos P.,

- Tsivgoulis G., Kyritsis A.P., Kosmidou M., Giannopoulos S.// *International Journal of Cardiology*. – 2013. – vol. 167 (2). – pp. 328-334.
- 119.Katsiki N, Mikhailidis DP. Lipids: a personal view of the past decade/Katsiki N, Mikhailidis DP.//*Hormones (Athens)*. – 2018. –vol.18. [Epub ahead of print]
- 120.Kim M-S, et al. Heart and Brain Interconnection – Clinical Implications of Changes in Brain Function During Heart Failure/Kim M-S, Kim J.-J.// *Circ J*. – 2015. – vol.79. – pp.942 – 94.
- 121.Kimmerly D.S. A review of human neuroimaging investigations involved with central autonomic regulation of baroreflex-mediated cardiovascular control/ Kimmerly D.S.// *Auton Neurosci*. – 2017. –vol.207. – pp.10-21.
- 122.Kimmerly DS, et al. Forebrain regions associated with postexercise differences in autonomic and cardiovascular function during baroreceptor unloading. / Kimmerly DS, Wong SW, Salzer D, Menon R, Shoemaker JK. // *AJP: Heart and Circulatory Physiology*. – 2007. – vol.293(1). – pp. 299-306.
- 123.Kishi T. Heart Failure as a Disruption of Dynamic Circulatory Homeostasis Mediated by the Brain/ Kishi T.// *International Heart Journal*. – 2016. – vol.57(2). – pp.145-149.
- 124.Khatri M., Himmelfarb J., Adams D. et al. Acute Kidney Injury is Associated with Increased Hospital Mortality after Stroke/ Khatri M., Himmelfarb J., Adams D. et al. // *J Stroke Cerebrovasc Dis*. – 2014. – vol. 23(1). – pp.25-30.
- 125.Koay S., Dewan B. An unexpected Holter monitor result: multiple sinus arrests in a patient with lateral medullary syndrome / Koay S., Dewan B. // *BMJ Case Reports*. - 2013. - vol. 36, N 5. - pp. 354–365.
- 126.Kumar P.A, et al. Cerebrogenic tachyarrhythmia in acute stroke/ Kumar P.A, Babu E, Subrahmanyam D.// *Journal of Neurosciences in Rural Practice*. – 2012. – vol.3(2). –pp.204.

127. Kurowski V., et al. Apical and midventricular transient left ventricular dysfunction syndrome (tako-tsubo cardiomyopathy): frequency, mechanisms, and prognosis/ Kurowski V., Kaiser A., von Hof K.// *Chest*. - 2007. - Vol. 132. – pp. 809–816.
128. Laiblea M., Horstmann S., Rizosa T. Prevalence of renal dysfunction in ischaemic stroke and transient ischemic attack patients with or without atrial fibrillation/Laiblea M., Horstmann S., Rizosa T.//*European Journal of Neurology*. – 2015. – vol.22. – pp.64–69.
129. Lane R. D., et al. Supraventricular tachycardia in patients with right hemisphere strokes / Lane R. D., Wallace J. D., Petrovsky P. P., Schwartz G. E., Gradman A. H. // *Stroke*. - 1992. - vol. 23. - pp. 362–366.
130. Lambertsen K.L., et al. Inflammatory cytokines in experimental and human stroke/ Lambertsen K.L., Biber K., Finsen B.// *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. – 2012. – vol.32. – pp.1677–1698.
131. Larner A., et al. Phineas Gage and the beginnings of neuropsychology/ Larner A., Leach J.P.// *ACNR*. – 2002. – vol. 2 (3). – pp. 26.
132. Lederman Y.S., et al. Relationship between QT Interval Dispersion in acute stroke and stroke prognosis: A Systematic Review/ Lederman Y.S., Balucani C., Lazar J. Steinberg L., Gugger J., Levine S.R.// *J Stroke Cerebrovasc Dis*. – 2014. – vol.23(10). – pp.2467–2478.
133. Lee E.B., et al. The Neuropathology of Obesity: Insights from Human Disease/ Lee E.B., Mattson M.P.// *Acta Neuropathol*. – 2014. – vol. 127(1). – pp.3-28.
134. Levinthal D. G., Strick P. L. The Motor Cortex Communicates with the Kidney/ Levinthal D. G., Strick P. L. // *J. Neurosci*. – 2012. - vol. 32. - N. 19. - pp. 6726–6731.
135. Liu B-W., Liu Q-Q., Liu S-G. Renal disease and neural circuits: brain-kidney crosstalk/ Liu B-W., Liu Q-Q., Liu S-G.// *Int J Clin Exp Med*. – 2016. - vol.9(3). – pp.5326-5333.

136. Ma S., Zhao H., Ji X. et al. Peripheral to central: organ interactions in stroke pathophysiology//*Exp Neurol.* – 2015. – vol.272. – pp.41-9.
137. Macchi MM, Bruce JN. Human pineal physiology and functional significance of melatonin./ Macchi MM, Bruce JN. //*Frontiers in Neuroendocrinology.* – 2004. – vol.25(3-4). – pp.177-195.
138. Madhavan M., et al. Proposed Mayo Clinic criteria for the diagnosis of Tako-Tsubo cardiomyopathy and long-term prognosis/ Madhavan M., Prasad A.// *Herz.* – 2010. –vol.35. – pp.240–244.
139. Maesaka J.K., Imbriano L.J., Ali N.M. Is it cerebral or renal salt wasting? / Maesaka J.K., Imbriano L.J., Ali N.M. //*Kidney International.* – 2009. – vol.76. – pp.934–938.
140. Mahmoodi B.K., Yatsuya H., Matsushita K. Association of kidney disease measures with ischemic versus hemorrhagic strokes: Pooled analyses of 4 prospective community-based cohorts/ Mahmoodi B.K., Yatsuya H., Matsushita K. // *Stroke.* – 2014. – vol. 45(7). – pp. 1925–1931.
141. Makin S.D.J., Cook F.A.B., Dennis M.S. et al. Cerebral Small Vessel Disease and Renal Function: Systematic Review and Meta-Analysis. Makin S.D.J., Cook F.A.B., Dennis M.S. et al.//*Cerebrovasc Dis.* – 2015. – vol.39. – pp.39–52.
142. Makovac E., et al. A meta-analysis of non-invasive brain stimulation and autonomic functioning: Implications for brain-heart pathways to cardiovascular disease/ Makovac E., Thayer J.F., Ottaviani C.// *Neuroscience and Biobehavioral Review.* – 2017. – vol.74. – pp.330-341.
143. Maldonado-Ruiz R., et al. Microglia activation due to obesity programs metabolic failure leading to type two diabetes/ Maldonado-Ruiz R., Montalvo-Martínez L., Fuentes-Mera L., Camacho A.// *Citation: Nutrition & Diabetes.* – 2017. – vol.7, e254.

144. Mandavia C.H., et al. Over-nutrition and Metabolic Cardiomyopathy/ Mandavia C.H., Pulakat L., DeMarco V., Sowers J.R.//Metabolism. - 2012. – vol.61(9). –pp.1205–1210.
145. Mandavia C.H., et al. Molecular and Metabolic Mechanisms of Cardiac Dysfunction in Diabetes/ Mandavia C.H. Aroor A.R., DeMarco V.G., Sowers J.R.// Life Sci. – 2013. –vol.92(11). – pp.601–608.
146. Manea M. M., et al. Brain-heart axis: review article /Manea M. M., Comsa M., Minca A., Dragos D., Popa C. // J. of Medicine and Life. 2005. Vol. 8, Issue 3. P. 266–271.
147. Marian T., et al. Pharyngolaryngeal Sensory Deficits in Patients with Middle Cerebral Artery Infarction: Lateralization and Relation to Overall Dysphagia Severity/ Marian T., Schröder J.B., Muhle P., Claus I., Riecker A., Warnecke T., Suntrup-Krueger S., Dziewas R.// Cerebrovasc Dis Extra. – 2017. – vol.7. – pp.130–139.
148. Matthews S.C. et al. Functional subdivisions within anterior cingulate cortex and their relationship to autonomic nervous system function/ Matthews S.C., Paulus M.P., Simmons A.N., Nelesen R.A., Dimsdale J.E.// NeuroImage. - 2004. – vol.22. – pp.1151–115.
149. Meyfroidt G., et al. Paroxysmal sympathetic hyperactivity: the storm after acute brain injury/ Meyfroidt G., Baguley I.J., Menon D.K.// Lancet Neurol. – 2017. – vol.16. – pp.721–29.
150. Miki T., Yuda S., Kouzu H., Miura T. Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology and clinical features/ Miki T., Yuda S., Kouzu H., Miura T.// Heart Fail Rev. – 2013. – vol.18. – pp.149–166.
151. Min J, et al. Cardiac Dysfunction After Left Permanent Cerebral Focal Ischemia: The Brain and Heart Connection/ Min J, Farooq M. U., Greenberg E., Aloka F., Bhatt A., Kassab M., Morgan J.P., Majid A.// Stroke. - 2009. – vol.40(7). – pp.2560-2563.

152. Mitchell A.R.J., et al. Spurrell P.A.R., Sulke N. Circadian variation of arrhythmia onset patterns in patients with persistent atrial fibrillation/ Mitchell A.R.J., Spurrell P.A.R., Sulke N.// *American Heart Journal*. – 2003. – vol.146. – pp.902–7.
153. Mitra S., et al. Bansal V.S., Bhatnagar P.K. From a glucocentric to a lipocentric approach towards metabolic syndrome/ Mitra S., Bansal V.S., Bhatnagar P.K.// *Drug Discovery Today*. – 2008. – vol.13 (5/6). – pp.211-218.
154. Miki T., et al. Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology and clinical features / Miki T., Yuda S., Kouzu H., Miura T. // *Heart Fail Rev*. 2013. Vol. 18, N 2. P. 149–166.
155. Moghimi N., et al. Sudden Unexpected Death in Epilepsy or Voodoo Heart: Analysis of Heart/Brain Connections/ Moghimi N., Lhatoo S.D.// *Curr Cardiol Rep*. – 2013. – vol.15. - pp:424.
156. Mogi M., Horiuchi M. Clinical Interaction between Brain and Kidney in Small Vessel Disease/ Mogi M., Horiuchi M. // *Cardiology Research and Practice*. – 2011. – vol.306189. - pp. 1–5.
157. Moroni F, Ammirati E, Rocca MA, Filippi M, Magnoni M, Camici PG. Cardiovascular disease and brain health: Focus on white matter hyperintensities/Moroni F, Ammirati E, Rocca MA, Filippi M, Magnoni M, Camici PG.//*Int J Cardiol Heart Vasc*. – 2018. –vol.14. – pp.19:63-69.
158. Motzkin J.C., Philippi C.L., Wolf R.C., Baskaya M.K., Koenigs M. Ventromedial prefrontal cortex is critical for the regulation of amygdala activity in humans/*Biol Psychiatry*. – 2015. – vol. 77(3). – pp.276-284.
159. Musunuru K, Ingelsson E, Fornage M, Liu P, Murphy AM, Newby LK, Newton-Cheh C, Perez MV, Voora D, Woo D. The Expressed Genome in Cardiovascular Diseases and Stroke: Refinement, Diagnosis, and Prediction: A Scientific Statement From the American Heart Association/Musunuru K, Ingelsson E, Fornage M, Liu P, Murphy

- AM, Newby LK, Newton-Cheh C, Perez MV, Voora D, Woo D. *Circ Cardiovasc Genet.* – 2017. – vol.10(4). - pii: e000037.
- 160.Nagai M., et al. The insular cortex and cardiovascular system: a new insight into the brain-heart axis / Nagai M., Hoshide S., Kario K. // *Journal of the American Society of Hypertension.* – 2010. – vol.4(4). – pp. 174–182.
- 161.Nagai Y., et al. Activity in ventromedial prefrontal cortex covaries with sympathetic skin conductance level: a physiological account of a “default mode” of brain function/ Nagai Y., Critchley H.D., Featherstone E., Trimble M.R., Dolan R.J.// *NeuroImage.* – 2004. – vol.22. – pp. 243–25.
- 162.Naidich P.T., et al. The Insula: Anatomic Study and MR Imaging Display at 1.5 T. / Naidich P.T., Kang E., Fatterpekar G.M., Delman B.N.,Gultekin S. H., Wolfe D., Ortiz J., Yousry I., Weismann M., Yousry T.A. // *American Journal of Neuroradiology.* – 2004. – vol.25. – pp.222–232.
- 163.Novodia L. T. Autonomic regulation therapy via left or right cervical vagus nerve stimulation in patients with chronic heart failure: results of the ANTHEM-HF trial / Novodia L. T. // *J. Card. Fail.* - 2014. - vol. 20, N. 11. - pp. 808–816.
- 164.O’Callaghan E.I., McBryde F.D., Burchell A.E., Ratcliffe L.E.K., Nicolae L., Gillbe I. & Derek Carr & Emma C. Hart & Angus K. Nightingale & Nikunj K. Patel & Julian F. R. Paton
- 165.Oliveira G. B. F., et al. Cardiovascular disease burden: evolving knowledge of risk factors in myocardial infarction and stroke through population-based research and perspectives in global prevention / Oliveira G. B. F., Avezum A., Roever L. // *Front. Cardiovasc. Med.* - 2015. - vol. 2. - pp. 32–47.
- 166.Oppenheimer S. Cerebrogenic cardiac arrhythmias: Cortical lateralization and clinical significance/ Oppenheimer S.// *Clin Auton Res.* – 2006. – vol.16. – pp.6–11.

167. Oстераas N.D. Handbook of Clinical Neurology/Oстераas N.D., Lee V.N.; E.F.M. Wijdicks and A.H. Kramer, Editors - 2017. - Vol. 140 (3rd series). - 488 p.
168. Palma J-A, et al. Neural control of the heart Recent concepts and clinical correlations/ Palma J-A, Benarroch E.E.// Neurology. - 2014. - vol. 83. - pp.261-271.
169. Palomero-Gallagher N, et al. Cytology and receptor architecture of human anterior cingulate cortex/ Palomero-Gallagher N, Mohlberg H, Zilles K, Vogt B. //The Journal of Comparative Neurology J Comp Neurol. - 2008. - vol.508(6). -pp.906-926.
170. Pelliccia F., et al. Pathophysiology of Takotsubo Syndrome/ Pelliccia F., Kaski J.K., Crea F., Camici P.G.// Circulation. - 2017. - vol.135. - pp.2426-2441.
171. Penfield W. The influence of the diencephalon and hypophysis upon general autonomic function/ Penfield W.// Bulletin of the new york academy of medicine. - vol.1933. -pp.613-635.
172. Perkes I.E., et al. Paroxysmal sympathetic hyperactivity after acquired brain injury: A review of diagnostic criteria/ Perkes I.E., Menon D.K., Nott M.T., Baguley I.J.// Brain Injury. - 2011. - vol.25(10). - pp.925-932.
173. Peters S., Huxley R. Sex differences in the excess risk of cardiovascular diseases associated with type 2 diabetes: Potential explanations and clinical implications / Peters S., Huxley R. // Curr. Cardiovasc. Risk Rep. - 2015. - vol. 9. - pp. 340-369.
174. Petrovičová A. et al. Detection of occult paroxysmal atrial fibrillation by implantable long-term electrocardiographic monitoring in cryptogenic stroke and transient ischemic attack population: a study protocol for prospective matched cohort study/ Petrovičová A., Kurča E., Brozman M., et al. // BMC Cardiovascular Disorders. - 2015. - vol. 15. - pp. 139-160.



175. Pierdomenico S.D., et al. Risk of atrial fibrillation in dipper and nondipper sustained hypertensive patients/ Pierdomenico S.D., Lapenna D., Cuccurullo F.// *Blood Pressure Monitoring*. – 2008. – vol.13(4). – pp.193-197.
176. Pluta R. Delayed cerebral vasospasm and nitric oxide: review, new hypothesis and proposed treatment/ Pluta R. // *Pharmacol. Ther.* - 2005. - vol. 105. - pp. 23–56.
177. Portaluppi F., et al. Circadian rhythms and cardiovascular health /Portaluppi F., Tieso R., Smolensky M.H., Hermida R.C., Ayala D.E., Fabbian F.// *Sleep Medicine Reviews*. – 2012. – vol.16. – pp.151-156.
178. Prasad A., et al. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction / Prasad A., Lerman A., Rihal C. S.// *Am. Heart J.* 2008. Vol. 155. P. 408–417.
179. Pucci G., et al. Sex- and gender-related prevalence, cardiovascular risk and therapeutic approach in metabolic syndrome: A review of the literature/ Pucci G., Alcidi R., Tap L., Battista F., Mattace-Raso F., Schillaci G.// *Pharmacol Res.* – 2017. – vol.120. – pp.34-42.
180. Pyner S. Neurochemistry of the paraventricular nucleus of the hypothalamus: implications for cardiovascular regulations/ Pyner S.// *J Chem Neuroanat.* – 2009. – vol.38(3). – pp.197-208.
181. Pyner S. The paraventricular nucleus and heart failure/ Pyner S.// *Exp Physiol.* – 2014. – vol.99.2. – pp. 332–339.
182. Qian R., et al. Evaluation of cerebral-cardiac syndrome using echocardiography in a canine model of acute traumatic brain injury/ Qian R., Yang W., Wang X., Xu Z., Liu X., Sun B.// *Am J Cardiovasc Dis.* – 2015. – vol.5(1). – pp.72-76.
183. Raggi P, Genest J, Giles JT, Rayner KJ, Dwivedi G, Beanlands RS, Gupta M. Role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis and therapeutic interventions/Raggi P, Genest J, Giles JT, Rayner KJ, Dwivedi

- G, Beanlands RS, Gupta M./ Atherosclerosis. – 2018. – vol.276. – pp.98-108.
- 184.Ravindran, K., et al. The pathophysiology of cardiac dysfunction in epilepsy/  
Ravindran, K., Powell, K. L., Todaro, M., O'Brien, T. J//Epilepsy Research.  
– 2016. – vol.127. – pp.19-29.
- 185.Raza F., et al. Elevated cardiac troponin in acute stroke without acute  
coronary syndrome predicts long-term adverse cardiovascular outcomes /  
Raza F., Alkhouli M., Sandhu P., Bhatt R., Bove A. // Stroke research and  
treatment. - 2014. - vol. 4. - p. 54–67.
- 186.Ren J., et al. Mitochondrial biogenesis in the metabolic syndrome and  
cardiovascular disease/Ren J., Pulakat L., Whaley-Connell A., Sowers J.R.//  
J Mol Med (Berl). – 2010. - vol. - 88(10). – pp.993–1001.
- 187.Rincon F, et al. Stroke location and association with fatal cardiac outcomes:  
Northern Manhattan Study (NOMAS)/ Rincon F, Dhamoon M, Moon Y,  
Paik MC, Boden-Albala B,Homma S, Di Tullio MR, Sacco RL, Elkind MS.  
// Stroke. – 2008. – vol.39. – pp.2425–31.
- 188.Ringleb P.A., et al. Guidelines for management of ischaemic stroke and  
transient ischaemic attack. European Stroke Organisation (ESO) Executive  
Committee. ESO Writing Committee/Ringleb P.A., Bousser M.G., Ford  
G., et al. // Cerebrovasc Dis. - 2008. - vol. 25. № 5. - pp. 457–507.
- 189.Rochlani Y., et al. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and  
modulation by natural compounds/Rochlani Y., Pothineni N.V., Kovelamudi  
S., Meht J.L.// Ther Adv Cardiovasc Dis. – 2017. - vol. 11(8). – pp.215 –  
225.
- 190.Rudebeck P.H., et al. A role for primate subgenual cingulate cortex in  
sustaining autonomic arousal/Rudebeck P.H., Putnam P.T., Daniels T.E.,  
Tianming Y., Mitz A.R., Rhodes S.E.V., Murray E.A.//Proceedings of the  
National Academy of Sciences. - 2014. – vol.111(14). – pp:5391-5396.

191. Ruff C. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation/ Ruff C. // *Circulation*. - 2012. - vol. 125. - pp. 588–590.
192. Saeed F., Adil M.M., Khursheed F. Acute Renal Failure Is Associated With Higher Death and Disability in Patients With Acute Ischemic Stroke Analysis of Nationwide Inpatient Sample/ Saeed F., Adil M.M., Khursheed F.// *Stroke*.- 2014. – vol.45. – pp.1478-1480.
193. Saha S. Role of the central nucleus of the amygdala in the control of blood pressure: descending pathways to medullary cardiovascular nucleus/ Saha S.// *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. – 2005. – vol. 32. – pp.450–456.
194. Sala M., et al. Microstructural Brain Tissue Damage in Metabolic Syndrome/Sala M., de Roos A., van den Berg A. et al.// *Diabetes Care*. – 2014. – vol.37. – pp.493-500.
195. Samuels M. The Brain-Heart Connection/ Samuels M. // *Circulation*. - 2007. - Vol. 116, N 3. - P. 77–84.
196. Snarska K., Kapica-Topczewska K., Bachórzewska-Gajewskaa H. Renal Function Predicts Outcomes in Patients with Ischaemic Stroke and Haemorrhagic Stroke/ Snarska K., Kapica-Topczewska K., Bachórzewska-Gajewskaa H.// *Kidney Blood Press Res*. – 2016. – vol.41. – pp.424-433.
197. Sapru H.N. Role of the hypothalamic arcuate nucleus in cardiovascular regulation/ Sapru H.N.// *Auton Neurosci*. – 2013. – vol.175(0). – pp.38–50.
198. Sayk F., et al. To Dip or Not to Dip On the Physiology of Blood Pressure Decrease During Nocturnal Sleep in Healthy Human/Sayk F., Becker C., Teckentrup C., Fehm H-L, Struck J., Wellhoener J.P., Dodt C.// *Hypertension*. – 2007. – vol. 49. – pp.1070-1076.
199. Selye H. The evolution of the stress concept. Stress and cardiovascular disease./Selye H.// *Am J Cardiol*. – 1970. – vol.26. –pp.289–299.
200. Scheitz J, et al. Insular Cortex Lesions, Cardiac Troponin, and Detection of Previously Unknown Atrial Fibrillation in Acute Ischemic Stroke: Insights

- From the Troponin Elevation in Acute Ischemic Stroke Study/ Scheitz J, Erdur H, Haeusler K et al.// *Stroke*. - 2015. – vol.46(5). – pp.1196-1201
- 201.Scherbakov N, Doehner W. Heart-brain Interactions in Heart Failure/Scherbakov N, Doehner W.//*Card Fail Rev*. – 2018. – vol.4(2). – pp.87-91.
- 202.Schaefer S.Y. et al. Ipsilesional motor deficits following stroke reflect hemispheric specializations for movement control/ Schaefer S.Y., Haaland K.Y., Sainburg R.L. *Brain*. – 2007. – vol.130(08). – pp.2146–2158.
- 203.Shen M.J. et al. Role of the Autonomic Nervous System in Modulating Cardiac Arrhythmias/ Shen M.J. Zipes D.P.//*Circ Res*. – 2014. – vol. 114. – pp.1004-1021.
- 204.Shenton F.C., et al. Vagal afferents, sympathetic efferents and the role of the PVN in heart failure/ Shenton F.C., Pyner S.// *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*. – 2016. – vol. 99. – pp.38-47.
- 205.Sherling D.H., et al. Metabolic Syndrome: Clinical and Policy Implications of the New Silent Killer/Sherling D.H., Perumareddi P., Hennekens C.H.// *Thrombo Circ*. – 2017. – vol.22(4). – pp.365-367.
- 206.Shi P., et al. Brain Cytokines as Neuromodulators in Cardiovascular Control/ Shi P., Raizada M.K., Sumners C.// *Clin Exp Pharmacol Physiol* . – 2010. – vol.37(2). – pp.e52–e57.
- 207.Shivkumar K., et al. Clinical neurocardiology defining the value of neuroscience-based cardiovascular therapeutics/ Shivkumar K., Ajjola O.A., Anand I. et al.// *J Physiol* 594.14. – 2016. - pp 3911–3954.
- 208.Shoemaker J, Goswami R. Forebrain neurocircuitry associated with human reflex cardiovascular control/ Shoemaker J, Goswami R. // *Frontiers in Physiology*. – 2015. – vol.6. – pp. 1-14.
- 209.Shoemaker J.K., et al. Cortical Circuitry Associated With Reflex Cardiovascular Control in Humans: Does the Cortical Autonomic Network “Speak” Or “Listen” During Cardiovascular Arousal/ Shoemaker J.K.,

- Wong S.W., Cechetto D.F. //The Anatomical Record. - 2012.- vol.295. – pp.1375–1384
- 210.Silvani A., et al. Brain–heart interactions: physiology and clinical implications/ Silvani A., Calandra-Buonaura G., Dampney R.A.L., Cortelli P.//Phil.Trans.R.Soc.A. – 2016. - vol. 374:20150181.
- 211.Singal P. K., et al. Role of free radicals in catecholamine-induced cardiomyopathy/ Singal P. K., Kapur N., Dhillon K. S., Beamish R. E., Dhalla N. S. // Can. J. Physiol. Pharmacol. 1982. Vol. 60. P. 1390–1397.
- 212.Smith R., et al. The hierarchical basis of neurovisceral integration/ Smith R., Thayer J.F., Khalsa S.S., Lane R.D.// Neurosci Biobehav Rev. – 2017. – vol.75. – pp.274-296.
- 213.Sommer A, Twig G. The Impact of Childhood and Adolescent Obesity on Cardiovascular Risk in Adulthood: a Systematic Review/Sommer A, Twig G.//Curr Diab Rep. – 2018. – vol.18(10). – pp.91.
- 214.Stevens RD, et al. The systemic implications of aneurismal subarachnoidal hemorrhage./ Stevens RD, Nyquist PA. //J Neurol Sci. – 2007. - 261143-156.
- 215.Strittmatter M., et al. Location-Dependent Patterns in Cardio-Autonomic Dysfunction in Ischaemic Stroke/ Strittmatter M., Meyerb S., Fischera C., George T., Schmitz B.// Eur Neurol. – 2003. – vol.50. – pp.30–38.
- 216.Sullivan R.M., Gratton A. Lateralized Effects of Medial Prefrontal Cortex Lesions on Neuroendocrine and Autonomic Stress Responses in Rats/ Sullivan R.M., Gratton A. //The Journal of Neuroscience. – 1999. – vol.19(7). – pp.2834–2840.
- 217.Sun X., Jones S. B., Chen X., Zhou L., So K., Ren Y. Multiple organ dysfunction and systemic inflammation after spinal cord injury: a complex relationship/ Sun X., Jones S. B., Chen X., Zhou L., So K., Ren Y. // Journal of Neuroinflammation. – 2016. - vol. 13. - pp. 1–11.
- 218.Sun Y., et al. Effect of the changes of NMDA receptor in hypothalamic paraventricular nucleus on cardiac function and sympathetic nervous activity

- in rats with heart failure/ Sun Y., Sun B., He R.// *Biochem Biophys Res Commun.* – 2017. –vol.25;493(3). – pp.1336-1341.
- 219.Szczepanska-Sadowska E., et al. Brain and cardiovascular diseases: common neurogenic background of cardiovascular, metabolic and inflammatory diseases/ Szczepanska-Sadowska E., Cudnoch-Jedrzejewska A., Ufnal M., Zera T.//*Journal of Physiology and Pharmacology.* – 2010. – vol.61(5). – pp.509-521.
- 220.Taggart P., et al. Heart-brain interactions in cardiac arrhythmia/ Taggart P., Critchley H., Lambiase P.D.// *Heart.* – 2011. – vol.97:698e708.
- 221.Taggart P., et al. Significance of neuro-cardiac control mechanisms governed by higher regions of the brain/ Taggart P., Critchley H., van Duijvendoden S., Lambiase P.D.// *Auton Neurosci.* – 2016. – vol.199. – pp.54-65.
- 222.Tahsili-Fahadan P., et al. Heart-Brain Axis Effects of Neurologic Injury on Cardiovascular Function/ Tahsili-Fahadan P., Geocadi R.G.// *Circ Res.* – 2017. – vol.120. – pp.559-572.
- 223.Tandon O. P., et al. Cerebellar control of visceral responses – possible mechanisms involved/ Tandon O. P., Malhotra V., VijayaBhaskar P., Shankar P.R.// *Indian Journal of Experimental Biology.* – 2006. – vol.44. – pp.429-435.
- 224.Tegeler C.H., et al. Rightward dominance in temporal high-frequency electrical asymmetry corresponds to higher resting heart rate and lower baroreflex sensitivity in a heterogeneous population/ Tegeler C.H., Shaltout H.A., Tegeler C.L., Gerdes L., Lee S.W.// *Brain and Behavior.* – 2015. – vol.5(6). – e00343.
- 225.Thayer J.F., Lane R.D. Claude Bernard and the heart-brain connection: further elaboration of a model of neurovisceral integration/ Thayer J.F., Lane R.D.// *Neurosci Biobehav Rev.* – 2009. – vol.33(2). – pp.81-8.

- 226.Theodorou K, Boon RA. Endothelial Cell Metabolism in Atherosclerosis/Theodorou K, Boon RA. // *Front Cell Dev Biol.* – 2018. – vol.7;6. – pp.82.
- 227.Thomas G.D. Neural control of the circulation/ Thomas G.D.//*Advan in Physiol Edu.* – 2011. – vol.35. – pp.28-32.
- 228.Tokgozoglu S, et al. Effects of Stroke Localization on Cardiac Autonomic Balance and Sudden Death/ Tokgozoglu S, Batur M, Topcuoglu M, Saribas O, Kes S, Oto A. // *Stroke.* – 1999. – vol.30(7). – pp.1307-1311.
- 229.Toyoda K. Cerebrorenal Interaction and Stroke/ Toyoda K. //*Contrib Nephrol. Basel, Karger.* – 2013. – vol.179. – pp.1–6.
- 230.Trachanas K., et al. Diabetic Cardiomyopathy: From Pathophysiology to Treatment/ Trachanas K., Sideris S., Aggeli C., Poulidakis E., Gatzoulis K., Tousoulis D., Kallikazaros I.// *Hellenic J Cardiol.* – 2014. – vol.55. – pp.411-421.
- 231.Turera A.T., et al. Adipose Tissue Biology and Cardiomyopathy-Translational Implications/ Turera A.T., Hilla J.A., Elmquista J.K., Scherer P.E// *Circ Res.* – 2012. – vol.111(12). – pp. 1565–1577.
- 232.Tuttolomondo A., et al. Inflammatory Cytokines in Acute Ischemic Stroke/ Tuttolomondo A., Raimondo D.D., di Sciacca R., Pinto A., Licata G.// *Current Pharmaceutical Design.* – 2008. – vol.14. – pp.3574-358.
- 233.Tsagalis G., Akrivos T., Alevizaki M. Long-term prognosis after acute injury after first stroke/ Tsagalis G., Akrivos T., Alevizaki M. // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2009. –vol.4(3). – pp.616–622.
- 234.Tuttolomondo A., et al. Inflammation in Ischemic Stroke Subtypes/ Tuttolomondo A., Raimondo D.D., Pecoraro R., Arnao V., Pinto A, Licata G.// *Current Pharmaceutical Design.* – 2012. – vol.18. – pp. 4289-4310.
- 235.Ulrich-Lai Y.A., Herman J.P. Neural Regulation of Endocrine and Autonomic Stress Responses/ Ulrich-Lai Y.A., Herman J.P.// *Nat Rev Neurosci.* – 2009. – vol.10(6). – pp.397–409.

236. Upadhyay J, Farr O, Perakakis N, Ghaly W, Mantzoros C. Obesity as a Disease/Upadhyay J, Farr O, Perakakis N, Ghaly W, Mantzoros C//Med Clin North Am. – 2018. – vol.102(1). – pp.13-33.
237. Vegiopoulos A., et al. Adipose tissue: between the extremes/ Vegiopoulos A., Rohm M., Herzig S// The EMBO Journal. -2017. – vol.36. – pp.1999–2017.
238. Vemmos K.N., et al. Factors influencing acute blood pressure values in stroke subtypes/ Vemmos K.N., Spengos K., Tsivgoulis G., Zakopoulos N., Manios E., Kotsis V., Daffertshofer M., Vassilopoulo D.// Journal of Human Hypertension. – 2004. – vol. 18. – pp.253–259.
239. Voulgari C., et al. Diabetic cardiomyopathy: from the pathophysiology of the cardiac myocytes to current diagnosis and management strategie/ Voulgari C., Papadogiannis D., Tentolouris N.// Vascular Health and Risk Management. – 2010. – vol.6. – pp.883–903.
240. Wager T. D. From affect to control: Functional specialization of the insula in motivation and Regulation/ Wager T. D. // American Journal of Neuroradiology.- 2004. – vol.25. – pp.222–232.
241. Wang J., et al. Cerebral ischemia increases bone marrow CD4+CD25+FoxP3+ regulatory T cells in mice via signals from sympathetic nervous system/ Wang J., Yu L., Jiang C., Fu X., Liu X., Wang M., Ou C., Cui X., Zhou C., Wang J. // Brain, behavior, and immunity. - 2015. - vol. 56. - pp. 172–183.
242. Wang F., et al. Autophagy, metabolic disease, and pathogenesis of heart dysfunction/ Wang F., Jia J., Rodrigues B.// Can J Cardiol. – 2017. – vol.33(7). – pp:850-859.
243. Wang X., Wang Y., Wang C. et al. Association between estimated glomerular filtration rate and clinical outcomes in patients with acute ischemic stroke: results from China National Stroke Registry/ Wang X., Wang Y., Wang C. et al. // Age and Ageing.- 2014. – vol.0. – pp.1–7.



244. Wei P, Bao R. The Role of Insula-Associated Brain Network in Touch/ Wei P, Bao R. // *Biomed Research International*. – 2013. – vol.2013. – pp.1-11.
245. Winklewski P. J., et al. Cross-talk between the inflammatory response, sympathetic activation and pulmonary infection in the ischemic stroke / Winklewski P. J., Radkowski M., Demkow U. // *J. of Neuroinflammation*. - 2014. - vol. 11. - pp. 213–225.
246. Woodward SH. Right anterior cingulate cortical volume covaries with respiratory sinus arrhythmia magnitude in combat veterans/ Woodward SH.//*The Journal of Rehabilitation Research and Development JRRD*. – 2008. – vol.45(3). – pp.451-464.
247. Wszedybyl-Winklewska M. et al. Central sympathetic nervous system reinforcement in obstructive sleep apnoea/Wszedybyl-Winklewska M., Wolf J., Szarmach A., Winklewski P.J., Szurowska E., Narkiewicz K.//*Sleep medicine reviews*. – 2018. – vol. 39. – pp. 143-154.
248. Woo M.A., et al. Brain Injury in Autonomic, Emotional, and Cognitive Regulatory Areas in Patients with Heart Failure/ Woo M.A., Kumar R., Macey P.M., Fonarow G.C., Harper R.M.// *J Card Fail*. – 2009. – vol.15(3). – pp.214–223.
249. Wu C-L., Tsai C-C., Kor C-T. et al. Stroke and Risks of Development and Progression of Kidney Diseases and End Stage Renal Disease: A Nationwide Population-Based Cohort Study/ Wu C-L., Tsai C-C., Kor C-T. et al // *PLoS ONE*11(6): e0158533.
250. Wu T. Y., et al. Autonomic dysfunction is a major feature of cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia 'CANVAS' syndrome/ Wu T.Y., Taylor J.M., Kilfoyle D.H., Smith A.D., McGinnes B.J., Simpson M.P., Walker E.B., Bergin P.S., Cleland J.C., Hutchinson D.O., Anderson N.E., Snow B.J., Anderson T.J., Paermentier L.A.F., Cutfield N.J., Chancellor A.W., Mossman S.S., Roxburgh R.H. // *Brain*. 2014. – vol.137(10). – pp.2649-2656

251. Xu B., Li H. Brain mechanisms of sympathetic activation in heart failure: Roles of the renin-angiotensin system, nitric oxide and pro-inflammatory cytokines (Review)/ Xu B., Li H.// *Molecular Medicine Reports*. – 2015. – vol.12. – pp.7823-7829.
252. Yan F.-L., Zhang J.-H. Role of the sympathetic nervous system and spleen in experimental stroke-induced immunodepression/ Yan F.-L., Zhang J.-H. // *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. - 2014. - vol. 20. - p. 2489–2496.
253. Zacharia B.E., Ducruet A.F., Hickman Z.L. et al. Renal Dysfunction as an Independent Predictor of Outcome After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage A Single-Center Cohort Study/ Zacharia B.E., Ducruet A.F., Hickman Z.L. et al. // *Stroke*. – 2009. – vol.40. – pp.2375-2381.
254. Zaroff J. G., et al. Regional patterns of left ventricular systolic dysfunction after subarachnoid hemorrhage: evidence for neurally mediated cardiac injury / Zaroff J. G., Rordorf G. A., Ogilvy C. S., Picard M. H. // *J. Am. Soc. Echocardiogr*. - 2000. - vol. 13. - pp. 774–779.
255. Zhang D., Anderson A.S. The sympathetic nervous system and heart failure/ Zhang D., Anderson A.S.// *Cardiol Clin*. – 2014. – vol.32(1). – pp.33-45.
256. Zhao W., Zhang J., Sadowsky M.G., Meng R., Ding Y., Ji X. Remote ischaemic conditioning for preventing and treating ischaemic stroke/ Zhao W., Zhang J., Sadowsky M.G., Meng R., Ding Y., Ji X.// *Cochrane Database Syst Rev*. – 2018. – 5;7:CD012503.
257. Ziegler G., et al. The relation of ventromedial prefrontal cortex activity and heart rate fluctuations at rest/ Ziegler G., Dahnke R., Yeragani V.K., Bar1 K.-J.// *European Journal of Neuroscience*. – 2009. - vol. 30. - pp. 2205–2210.
258. Zong l., Yao M., N J. Kidney function is associated with severity of white matter hyperintensity in patients with acute ischemic stroke/TIA/ Zong l., Yao M., N J. // *BMC Neurology*. - 2016. – vol.16. – pp.193.

259.Zsombok A., Smith B.N. Plasticity of central autonomic neural circuits in diabetes/ Zsombok A., Smith B.N.// *Biochim Biophys Acta.* – 2009. – vol.1792(5). – pp.423–431.