



И.Н. Волошина

## Состояние автономной нервной системы у больных с цереброваскулярной патологией

Запорожский государственный медицинский университет

**Ключевые слова:** цереброваскулярная патология, нейропептиды, автономная нервная система.

**Ключевые слова:** цереброваскулярная патология, нейропептиды, автономная нервная система.

**Key words:** cerebrovascular diseases, neuropeptide, autonomic nervous system.

За показателями вариабельности сердечного ритма, уровнем плазменного нейропептида Y и кальцитонин-ген регулирующего пептида изучено состояние автономной нервной системы у больных, перенесших ишемический инсульт различной локализации давностью более 12 месяцев. Установлено наличие вегетативной дисфункции у данной категории пациентов, проведено дифференцированный анализ выявленных нарушений.

По показателям вариабельности сердечного ритма, уровню плазменного нейропептида Y и кальцитонин-ген регулирующего пептида изучено состояние автономной нервной системы у больных, перенесших ишемический инсульт различной локализации давностью более 12 месяцев. Установлено наличие вегетативной дисфункции у данной категории пациентов, проведен дифференцированный анализ выявленных нарушений.

Disturbances of the autonomic nervous system in patients after right-side, left-side and brain stem stroke were revealed in this study. Cardiovascular autonomic dysfunction reflected in impaired heart rate variability and changing of plasma concentrations of neuropeptide Y and calcitonin-gene-related peptide depended on stroke localization.

Нарушения мозгового кровообращения занимают одно из первых мест среди причин смерти и инвалидизации во всем мире, чем обуславливают актуальность проблемы не только в неврологии, но и во многих других направлениях клинической медицины: терапии, кардиологии, ревматологии, эндокринологии, реабилитологии, кардиохирургии, ангиохирургии, нейрохирургии. Именно такой мультидисциплинарный подход способен решить проблемы цереброваскулярной заболеваемости. В международном крупномасштабном исследовании Dutch TIA Trial Study показано, что в 43% причиной смерти после перенесенного ишемического инсульта (ИИ) или транзиторной ишемической атаки является внезапная сердечная смерть [10]. В настоящее время установлено, что дисфункция автономной нервной системы (АНС) является независимым предиктором внезапной смерти после инфаркта миокарда, а редукция вариабельности сердечного ритма (ВСР) тесно ассоциирована высоким риском кардиальной и общей смертности [6,8]. Манифестация вегетативной дисфункции в острой фазе ИИ отмечается многими исследователями [4,9,10]. Данных, касающихся автономного контроля сердечно-сосудистой системы в отдаленные сроки после церебральной катастрофы, накоплено недостаточно.

### Цель работы

Изучить состояние автономной нервной системы по показателям вариабельности сердечного ритма, плазменных уровней нейропептида Y (NPY) и кальцитонин-ген регулирующего пептида (КГРП) у больных, перенесших ишемический инсульт.

### Пациенты и методы исследования

Обследовано 90 больных (61 мужчина, 29 женщин), перенесших ИИ давностью более 12 месяцев различной локализации: в 34 случаях – в стволе головного мозга,

у 29 пациентов – в правом полушарии, в 27 случаях – в левом полушарии. Средний возраст пациентов составил  $62 \pm 3,7$  года. Контрольную группу составили 30 волонтеров (16 мужчин, 14 женщин) в возрасте  $54 \pm 3,7$  года, не имеющих в анамнезе артериальной гипертензии и цереброваскулярных заболеваний.

Состояние АНС оценивали по временным и спектральным показателям вариабельности сердечного ритма, на основании проведенного суточного мониторинга ЭКГ на аппарате «DiaCard-II».

Уровни NPY и КГРП в плазме крови определяли иммуноферментным методом (ИФА) с помощью Peninsula (Великобритания). Образцы крови для иммуноферментного анализа брали из локтевой вены, контрлатеральной той руке, где измерялось АД, утром, натощак, в состоянии покоя. Плазму отделяли методом центрифугирования незамедлительно и замораживали при температуре  $-70^\circ\text{C}$  до момента проведения анализа. Уровень нейропептида Y определяли после экстракции пептида из плазмы с помощью картриджей SEP-COLUMN, содержащих 200 мг сорбента C18 (Peninsula).

Полученные результаты представляли в виде среднего арифметического и стандартного отклонения. Внутри- и межгрупповые различия оценивали с помощью критерия Стьюдента в рамках программы StatPlus 2009. Статистически достоверными считали различия между показателями при  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждения

Анализ полученных результатов показал, что перенесшие ИИ пациенты характеризовались наличием дисфункции АНС (табл. 1). Временные и спектральные значения ВСР были достоверно ниже в основной группе наблюдения, по сравнению с контрольной: SDNN – на 21% ( $p < 0,01$ ), RMSSD – на 23% ( $p < 0,01$ ), LF – на 22% ( $p < 0,01$ ), HF – на 39% ( $p < 0,01$ ). Показатели среднесуточ-

ной ЧСС достоверно не отличались между группами. Соотношение LF/HF у лиц с церебральной патологией было достоверно выше, чем в контрольной группе ( $2,5 \pm 0,4$  vs.  $1,9 \pm 0,5$ ;  $p < 0,01$ ), отражая повышение тонуса симпатического отдела нервной системы.

Плазменные уровни нейропептидов также статистически значимо отличались у больных, перенесших ишемический инсульт. Выявлена элевация пула медиатора симпатической нервной системы нейропептида Y ( $48,9 \pm 5,6$  пг/мл vs.  $16,6 \pm 2,1$  пг/мл в контрольной группе;  $p < 0,001$ ), что может являться триггерным фактором развития вегетативной дисфункции у данной категории больных.

Таблица 1

**Сравнительная характеристика показателей автономной нервной системы и уровней нейропептидов у обследуемых лиц**

Показатели	Контрольная группа (n=30)	Пациенты, перенесшие ИИ (n=90)	P
ЧСС 24ч, уд/мин	$75,8 \pm 5,8$	$78,6 \pm 7,8$	$>0,05$
SDNN, мс	$138,2 \pm 9,2$	$108,2 \pm 5,7$	$<0,01$
RMSSD, мс	$33,9 \pm 17,2$	$26,0 \pm 14,6$	$<0,01$
LF, мс <sup>2</sup>	$1105 \pm 630$	$864 \pm 480$	$<0,05$
HF, мс <sup>2</sup>	$597 \pm 329$	$362 \pm 236$	$<0,01$
LF/HF соотношение	$1,9 \pm 0,5$	$2,5 \pm 0,4$	$<0,01$
КГРП, нг/мл	$1,46 \pm 0,15$	$0,92 \pm 0,12$	$<0,01$
NPY, пг/мл	$16,6 \pm 2,1$	$48,9 \pm 5,6$	$<0,001$

*Примечание:* SDNN – стандартное отклонение кардиоинтервалов, RMSSD – квадратный корень из суммы квадратов разности величин последовательных пар RR-интервалов, LF – низкочастотный показатель спектра, HF – высокочастотный показатель спектра.

Статистически достоверное снижение содержания кальцитонин-ген регулирующего пептида в плазме крови больных с цереброваскулярной патологией (на 37%,  $p < 0,01$ ) отражает угнетение сосудодвигательной функции, т. к. данный нейропептид является мощным вазодилататором и проявляет антагонизм к действию NPY [2,11].

Учитывая тот факт, что надсегментарные центры регуляции АНС имеют обширную топографию, проведена оценка влияния локализации ишемического очага на параметры ВСП и уровни плазменных КГРП и NPY (табл. 2). Установлено, что локализация перенесенного инсульта значительно влияет на вегетативное обеспечение сердечной деятельности и уровни нейропептидов. У больных, перенесших ИИ в левом полушарии временной показатель ВСП – SDNN был на 8% ( $p < 0,05$ ) ниже такового в контрольной группе. Концентрация плазменного КГРП также была снижена в сравнении с лицами без цереброваскулярной патологии. Показатель вегетативного баланса, LF, HF, RMSSD и уровень плазменного NPY были сопоставимы с аналогичными в контрольной группе.

Больные, перенесшие ИИ в правом полушарии головного мозга, характеризовались максимальными значениями среднесуточной ЧСС ( $88,3 \pm 6,8$  уд/мин,  $p < 0,05$ ), высокочастотной составляющей спектра LF ( $1118 \pm 406$  мс,  $p < 0,05$ ) и уровнем плазменного нейропептида Y ( $76,5 \pm 5,8$  пг/мл,  $p < 0,05$ ), в сравнении с пациентами других групп. Временной показатель SDNN и спектральный HF были достоверно ниже, чем в контрольной группе и у больных с левополушарным поражением мозга.

У пациентов со стволовой локализацией инсульта в анамнезе выявлены наиболее низкие значения среднесуточной ЧСС ( $68,4 \pm 5,4$  уд/мин,  $p < 0,05$ ), SDNN ( $95,9 \pm 7,4$  мс,  $p < 0,05$ ), RMSSD ( $15,5 \pm 11,2$  мс,  $p < 0,05$ ), LF ( $654 \pm 312$  мс,  $p < 0,05$ ), HF ( $219 \pm 118$ ,  $p < 0,05$ ). Содержание КГРП в плазме крови

Таблица 2

**Влияние локализации перенесенного инсульта на показатели автономной нервной системы и уровни нейропептидов**

Показатели	Контрольная группа (n=30)	Локализация инсульта		
		Левое полушарие (n=27)	Правое полушарие (n=29)	Ствол мозга (n=34)
ЧСС 24 ч, уд/мин	$75,8 \pm 5,8$	$77,4 \pm 4,6 \dagger$	$88,3 \pm 6,8^* \dagger$	$68,4 \pm 5,4^* \dagger$
SDNN, мс	$138,2 \pm 9,2$	$126,8 \pm 8,2^* \dagger$	$103,5 \pm 6,7^*$	$95,9 \pm 7,4^* \dagger$
RMSSD, мс	$33,9 \pm 17,2$	$28,6 \pm 13,8$	$22,4 \pm 10,5^*$	$15,5 \pm 11,2^* \dagger$
LF, мс <sup>2</sup>	$1105 \pm 630$	$926 \pm 375$	$1118 \pm 406$	$654 \pm 312^* \dagger$
HF, мс <sup>2</sup>	$597 \pm 339$	$514 \pm 235$	$385 \pm 219^* \dagger$	$219 \pm 118^* \dagger$
LF/HF соотношение	$1,9 \pm 0,5$	$1,8 \pm 0,7 \dagger$	$2,9 \pm 0,4^*$	$3,01 \pm 0,6^*$
КГРП, нг/мл	$1,46 \pm 0,15$	$1,24 \pm 0,18^* \dagger$	$0,88 \pm 0,11^*$	$0,81 \pm 0,13^*$
NPY, пг/мл	$16,6 \pm 3,1$	$15,4 \pm 4,5$	$76,5 \pm 5,8^* \dagger$	$63,9 \pm 6,6^* \dagger$

*Примечание:* \* –  $p < 0,05$ , в сравнении с контрольной группой, † –  $p < 0,05$ , в сравнении с подгруппами инсульта другой локализации.

больных ( $0,81 \pm 0,13$  нг/мл), перенесших инсульт в стволе головного мозга, было минимальным, в сравнении с показателями других групп. Повышенный уровень NPY и увеличение соотношения LF/HF отражает относительную симпатикотонию у пациентов со стволовой локализацией инсульта.

Таким образом, результаты исследования показали наличие дисфункции АНС у больных, перенесших ИИ, что согласуется с данными ранее проведенных исследований [4,9]. Подтверждением нарушения вегетативной регуляции является низкое значение интегрального показателя ВСР – SDNN –  $108,2 \pm 5,7$  мс. В исследовании R.M. Carney и соавт. (2001), значение SDNN меньше 100 мс, определенное примерно через 1 неделю после начала заболевания, считается независимым критерием неблагоприятного прогноза у больных, перенесших инфаркт миокарда.

Различная степень автономной дисфункции, выявленная в зависимости от топографической локализации ишемического очага, свидетельствует о необходимости проведения дифференцированных схем диагностики и лечения данных пациентов. Исследованиями M. Dütsch и соавт. (2007), F. Colivicchi и соавт. (2004), R.D. Lane (1992) показано, что правостороннее ишемическое повреждение мозга тесно ассоциировано с развитием жизнеопасных аритмий и внезапной сердечной смерти. Высокая ЧСС, выраженная симпатикотония и элевация уровня нейропептида Y у обследованных в работе пациентов, перенесших инсульт в правом полушарии, являются очевидными предпосылками возникновения аритмий.

Наблюдений, касающихся состояния АНС в отдаленные сроки стволового инсульта, накоплено недостаточно, учитывая высокую летальность данного контингента

больных в острую стадию заболевания. Выявленная редукция большинства показателей ВСР, на фоне относительной симпатикотонии является основными признаками неспецифического полиэтиологического синдрома – автономной кардионейропатии, проявляющейся в виде стабилизации автономного контура регуляции сердечного ритма. Минимальные значения показателей ВСР и уровня вазодилатирующего пептида КГРП у больных, перенесших инсульт в стволе мозга, по сравнению с другими группами наблюдения, отражают возможное нарушение деятельности центра сердечно-сосудистой и дыхательной регуляции, который находится на уровне продолговатого мозга. Элевация уровня симпатического медиатора (NPY) у таких больных подтверждает мысль о дизрегуляции надсегментарных вегетативных центров у пациентов с цереброваскулярной патологией в стволе головного мозга.

### Выводы

1. Для больных, перенесших ишемический инсульт давностью более 12 месяцев, характерна дисфункция автономной нервной системы.
2. Проявление вегетативной дисфункции зависит от локализации очага ишемического повреждения.
3. Пациенты, перенесшие инсульт в правом полушарии головного мозга, характеризуются стойкой симпатикотонией, элевацией уровня плазменного нейропептида Y и снижением уровня кальцитонин-ген регулирующего пептида.
4. Стволовая локализация ишемического инсульта ассоциирована с формированием синдрома автономной кардионейропатии, проявляющейся редукцией вариабельности сердечного ритма, низкими значениями вазодилатирующего нейропептида на фоне относительной симпатикотонии.

### Литература

1. Давыдова Е.В. Автономная кардионейропатия при профессиональных заболеваниях в Челябинской области / Давыдова Е.В. // Медицина труда и промышленная экология. – 2007. – №9. – С. 33–37.
2. Brain S.D. Vascular Actions of Calcitonin Gene-Related Peptide and Adrenomedullin / Brain S.D., Grant A.D. // *Physiol. Rev.* – 2004. – Vol. 84. – P. 903–934.
3. Carney R.M. Depression, heart rate variability and acute myocardial infarction / Carney R.M., Blumenthal J.A., Stein P.K. et al. // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104, №17. – P. 2024–2028.
4. Dütsch M. Cardiovascular autonomic function in poststroke patients / Dütsch M. et al. // *Neurology.* – 2007. – Vol. 69. – P. 2249–2255.
5. Jo G. R. De Mey Functional Antagonism between Endogenous Neuropeptide Y and Calcitonin Gene-Related Peptide in Mesenteric Resistance Arteries / Jo G. R. De Mey et al. // *J. Pharmacology.* – 2008. – Vol. 324, №3. – P. 930–937.
6. La Rovere M.T. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators / La Rovere M.T. et al. // *Lancet.* – 1998. – Vol. 351. – P. 478–484.
7. Lane R.D. Supraventricular tachycardia in patients with right hemisphere strokes / Lane R.D., Wallace J.D., Petrosky P.P. et al. // *Stroke.* – 1992. – Vol. 23, №3. – P. 362–366.
8. Lombardi F. Sudden cardiac death: Role of heart rate variability to identify patients at risk / Lombardi F. et al. // *Cardiovasc Res.* – 2001. – Vol. 50. – P. 210–217.
9. McLaren A. Autonomic Function Is Impaired in Elderly Stroke Survivors / McLaren A. // *Stroke.* – 2005. – Vol. 36. – P. 1026–1030.
10. Pop G.A. Predictive value of clinical history and electrocardiogram in patients with transient ischemic attack or minor ischemic stroke for subsequent cardiac and cerebral ischemic events. The Dutch TIA trial study group / Pop G.A. et al. // *Archives of Neurology.* – 1994. – Vol. 51. – P. 333–341.
11. Tsuda K. Neuropeptide Y and Sympathetic Nervous System in Blood Pressure Regulation / Tsuda K. // *Hypertension.* – 2003. – Vol. 42. – P. 13.

### Сведения об авторе:

Волошина И.Н., к. мед. н., ассистент каф. внутренних болезней-2 ЗГМУ.

### Адрес для переписки:

Волошина Ирина Николаевна. 69035, г. Запорожье, пр-т Маяковского, 26. Тел. (066) 740 42 11.  
E-mail: dr\_voloshyna@mail.ru