

**ЦЕРЕБРОКАРДИАЛЬНЫЙ СИНДРОМ***З.Ж.Нарзиллоева***АННОТАЦИЯ**

*Рассматривается цереброкардиальный синдром как комплекс кардиальных нарушений, которые возникают на фоне поражения центральной нервной системы и развивающихся при остром нарушении мозгового кровообращения. Особую роль в его развитии играет поражение вегетативной нервной системы с возникновением местной и системной катехоламиновой цитотоксичности, нейровоспаления и свободнорадикального повреждения. Клинически это приводит к появлению аритмий и других ЭКГ-феноменов, систолической и диастолической дисфункциям, повышению риска внезапной смерти, что требует выявления пациентов с подобными факторами риска, разработки рекомендаций по их диагностике и лечению.*

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** *Цереброкардиальный синдром, острое нарушение мозгового кровообращения, субарахноидальное кровоизлияние, электрокардиография, нарушения ритма сердца.*

Для воспитанного на трудах национальной научной школы XX века российского кардиолога, сталкивающегося в последние годы с семантическими разногласиями международной и отечественной классификаций болезней, появление в медицине «новых» нозологических форм заболеваний неизбежно сопровождается эффектом «уже виденного». Метаболические, некоронарогенные и невоспалительные заболевания миокарда, которые F. Wuhrmann (1956) называл «падчерицами клиники и патологической анатомии», изучались давно, однако, и по сей день эта область кардиологии остаётся наименее изученной. По данным Н. Marriott (1960), существует более 100 ситуаций, при которых изменения ЭКГ могут восприниматься как ишемические. Исторически клиническими эквивалентами этих ситуаций были миодегенерации и миастении сердца, миокардии во Франции, миокардозы в Германии, кардиомиопатии (КМП) в Англии и миокардиодистрофии (МКД) в России. Включение термина «КМП» в глоссарий болезней ВОЗ разрешило многолетние семантические разногласия.

Для отечественного клинициста наиболее приемлемой оказалась классификация МКД М.С.Кушаковского (1977), согласно которой выделяют алкогольную, дисовариальную (климактерическую), дисэлектролитную, нейрогенную, эндокринно-обменную, диспротеинемическую, анемическую, токсическую, тонзиллогенную, при физическом напряжении («спортивное

сердце»), при физических воздействиях на сердце (травмы, радиация), инфильтративную, при системных нейромышечных заболеваниях и послеродовую МКД (КМП) [2]. Наибольший интерес для данной темы представляют нейрогенная, дисовариальная (климактерическая) и обусловленная физическим напряжением КМП.

#### Понятие «цереброкардиального синдрома»

Что касается нейрогенных повреждений миокарда, то они известны давно, и мы полагаем, что целесообразнее рассматривать их в контексте цереброкардиального синдрома (ЦКС) - термина, предложенного в середине 50-х гг. прошлого века для обозначения определённых изменений на ЭКГ, сопутствующих поражению головного мозга. Известно, что катехоламины повреждают миокард. Гистологический анализ сердца пациентов с ОЦН выявил нарушения, характерные для избыточной инфузии норадреналина. В частности, обнаружены: миоцитоллиз, локальный коагуляционный некроз, субэндокардиальные петехиальные кровоизлияния, отек и интерстициальная моноклеарная инфильтрация [27]. Катехоламины вызывают преждевременное распространение потенциала действия, удлиняя фазу деполяризации и сокращая период реполяризации, что провоцирует нарушение ритма, как начальное проявление ЦКС. Ответом на развивающееся таким образом снижение эффективного сердечного выброса является нарастающая симпатическая стимуляция в виде нарастания ЧСС и повышения АД. Компенсаторное увеличение коронарной перфузии приводит к некомпенсируемому трансмембранному входу  $Ca^{2+}$  и выходу  $K$ , нарушению актин-миозинового комплекса, т. е. вторичному реперфузионному повреждению кардиомиоцитов. При этом длительно сохраняющийся высокий уровень норадреналина может вызывать не только нарушение открытия кальциевых каналов, но и активировать перекисное окисление, что приводит к клеточному повреждению и утечке кардиальных ферментов из клетки [11, 12]. Клиническим подтверждением развития левожелудочковой дисфункции в этом случае будет повышение уровня ферментов повреждения миокарда, характерные изменения ЭКГ, повышение В-типа натрийуретического пептида [13, 14]. В отличие от ишемической транзиторной дисфункции миокарда, когда основным пусковым механизмом повреждения миокарда является его реперфузия, для ЦКС триггером повреждения выступает дисрегуляция автономной нервной системы с избыточным выбросом норадреналина в миокард из симпатических нервных окончаний [10]. На фоне сохраняющейся высокой концентрации катехоламинов в крови и синапсах наступает состояние "stunned myocardium" ("ошеломленный или окаменевший миокард"). У пациентов с преморбидно имевшейся ИБС это приводит к развитию контрактильного некроза, в то время как у преморбидно

здоровых пациентов кардиальная дисфункция потенциально полностью обратима в течение 3—42 дней [17]. Для ЦКС наиболее характерны изменения конечной части желудочкового комплекса, в частности, выраженное увеличение продолжительности и амплитуды зубца T, его уширение («безразмерный», «сумасшедший» зубец T), инверсия, увеличение зубца U, слияние зубцов T и U («T+U»). Отмечается удлинение интервала QT и QTU. Возможен подъём или депрессия сегмента ST, создающие картину «псевдоинфарктной» кривой. Похожие изменения ЭКГ встречаются при Wellens syndrome. Выраженные инвертированные зубцы T у пациентов с нестабильной стенокардией впервые описаны в 1982 г и получили название «Wellens syndrome», по фамилии одного из авторов публикации [3]. ЭКГ-паттерн имеет высокую (84%) диагностическую ценность при критическом (более 70%) стенозе левой коронарной артерии и прогностическую значимость (38% риск неблагоприятных, ожидаемых в ближайшие 16 месяцев кардиологических событий, включая острый инфаркт миокарда) [4]. В отличие от Wellens syndrome, зубцы T при ЦКС несимметричные, высокоамплитудные, широкие и «слишком велики для инфаркта миокарда». Из нарушений ритма наиболее часто встречаются: синусовая брадикардия (реже тахикардия), желудочковая или предсердная экстрасистолия, мерцательная аритмия, медленный атриовентрикулярный ритм. Иногда наблюдается нарушение внутрижелудочковой проводимости в виде преходящих блокад одной из ножек пучка Гиса [5-7]. Для ЦКС характерна быстрая обратная динамика, не отражающая направленности церебрального процесса [8]. Патология ЦКС вызывают следующие патологические состояния: острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), черепно-мозговая травма (ЧМТ), энцефалиты, субарахноидальные и внутричерепные кровоизлияния, инфаркты и опухоли головного мозга, эмболии, тромбозы, аневризмы и мальформации сосудов головного мозга, нейроинфекции, интоксикации, комы различного генеза, нейрохирургические операции, эпилепсия. ЦКС, как частный случай церебро-висцеральной патологии, свидетельствует о неразрывной связи и взаимозависимости мозговой и системной гемодинамики [9]. Известно, что в основе развития ЦКС лежат сложные метаболические деструктивные нарушения, возникающие в миокарде вслед за церебральной патологией. Функция сердца регулируется центрами ствола головного мозга посредством симпатической и парасимпатической иннервации. Поражение определённых мозговых структур сопровождается нарушением сердечно-сосудистой автономной регуляции [10] с чрезмерной симпатической активацией [11]. Центрогенное возбуждение симпатико-адреналовой системы и дисфункция автономной нервной системы приводят к усиленному выбросу в плазму крови катехоламинов, вызывающих сдвиги в

работе гуморальных систем и глубокие нарушения тканевого метаболизма в миокарде как на уровне субстратов, так и на уровне энзиматических реакций. Чрезмерное токсическое воздействие катехоламинов приводит к уменьшению плотности и аффинности  $\beta$ -адренорецепторов (АР) кардиомиоцитов, увеличению количества катехоламинов в миокарде и к снижению сократительной силы кардиомиоцитов («метаболическое повреждение миокарда гиперadrenergического типа») [2]. «Гистотоксическое поражение миокарда» вследствие гиперкатехоламинемии [12] вызывает вторичные морфофункциональные изменения кардиомиоцитов по типу миоцитолита и очаговых микронекрозов миокарда (так называемого, «адреналинового миокардита») [13]. При достаточной длительности «симпатической бури» [14] наступает истощение запасов норадреналина в ткани миокарда. Катехоламины изменяют плотность и длительность медленного Са-На-тока во 2-й фазе потенциала действия, повышают плотность и укорачивают время активации К-тока  $I_{x1}$ , а также стимулируют входящий в клетку Са-ток. Схематично происходящие изменения можно представить так:  $\beta$ -АР миокарда вызывают усиление и ускорение входящего в кардиомиоциты Са-тока что приводит к повышению внутриклеточной концентрации ионов Са и возрастанию проницаемости мембраны клеток для ионов К вследствие чего происходит усиление плотности выходящего К-тока (ток  $I_{x1}$ ), а следовательно более быстрое окончание реполяризации клеточных мембран и укорочение потенциала действия. Нейрогенные (адренергические) КМП проявляются в клинике в 2 вариантах: в виде острого воздействия катехоламинов на миокард и в виде норадреналин-дефицитного состояния миокарда. С.П.Астраханцева и М.С.Костомарова (1966) обнаружили почти у всех обследованных лиц с острой ишемией мозга увеличение содержания в плазме крови норадреналина в 2,4 раза и адреналина в 2 раза. Особенно высокие концентрации катехоламинов имели место в течение первых трёх суток заболевания с постепенным снижением к 40 дню. Авторы получили корреляцию между очень высоким содержанием в крови катехоламинов и выраженностью указанных отклонений на ЭКГ [15]. Известно, что субарахноидальное кровоизлияние (САК) обычно вовлекает желудочки мозга, которые находятся в непосредственной близости к гипоталамусу, и, по-видимому, именно это обстоятельство приводит к выбросу в кровь избыточных катехоламинов [16]. На клеточном уровне это вызывает гиперметаболизм и электролитный дисбаланс в митохондриях [17] и токсическое повреждение кардиомиоцитов [18]. G.NeilDwyer et al (1990) обнаружили прямую корреляцию между концентрацией катехоламинов в плазме крови и изменениями ЭКГ при САК [19]. Позднее, между 4- 6 днями от острого начала САК, симпатикотония сменяется гиперактивностью парасимпатической нервной системы [20].

Активация симпатической нервной системы может также происходить за счёт островка (insula Reili) [21], при этом обнаруживается асимметрия кардиоваскулярных эффектов: симпатические обусловлены правосторонней, а парасимпатические левосторонней доминантой [22]. В экспериментах на крысах с моделированием инфаркта мозга получено подтверждение гипотезы о различии право- и левосторонних цереброкардиальных эффектов, в том числе вида аритмий. R.D.Lane et al. (1992) обнаружили взаимосвязь между правополушарным инсультом и суправентрикулярной аритмией, а также между левополушарным инсультом и желудочковыми нарушениями ритма. Пациенты с локализацией инфаркта мозга в правом полушарии обнаруживают более выраженное увеличение значений и вариабельности артериального давления, чем при левосторонних инфарктах. В этой группе чаще отмечаются аритмии и удлинение интервала QT, а также повышение концентрации в плазме крови норадреналина. Правосторонние вегетативные стимулы оказывают преимущественное влияние на синоатриальный узел, а стимуляция или подавление правой части продолговатого мозга и гипоталамуса проявляют большее влияние на эктопическую активность сердца [23]. Нарушения сердечного ритма в условиях нарушенной ауторегуляции мозгового кровотока негативно влияют на репаративные процессы в зоне церебральной ишемии. Даже умеренное транзиторное кардиогенное падение артериального давления дополнительно ухудшает кровоснабжение перинфарктной области. Частая суправентрикулярная экстрасистолия может вызвать снижение мозгового кровотока на 7%, желудочковая экстрасистолия - на 12%, а желудочковая пароксизмальная тахикардия - на 40-75%. Продолжительные суправентрикулярные пароксизмальные тахикардии приводят к значительному снижению ударного объёма левого желудочка с последующим ухудшением церебральной гемодинамики [24]. Согласно другой теории, в патогенезе ЦКС большую роль играет гипомагниемия [25]. ЦКС при супрабульбарной локализации процесса (опухоли, черепно-мозговые травмы - ЧМТ, энцефалиты, интрацеребральные гематомы, инфаркты мозга) может быть обусловлен механическими факторами: нарушением ликвородинамики, повышением внутричерепного давления, отёком головного мозга, сдавлением мозгового ствола, в целом, степенью внезапности и быстроты развития церебральной патологии. Систематизируя клинические и экспериментальные материалы, И.И.Исаков (1971) выделяет 7 электрокардиографических вариантов ЦКС: ваготонический, тахикардальный,  $\beta$ -пансимпатикотонический (циркуляторный), гиперамфотонический, дистрофический, аритмический и острый мозговой (аварийный) [26]. Клиническое значение нейрогенных изменений в сердце заключается в сходстве развивающихся при этом

отклонений на ЭКГ с поражениями миокарда. Кардиальное повреждение может развиться сразу или в течение нескольких часов после перенесенной ОЦН. Часть пациентов могут иметь асимптомное течение с небольшим возрастанием кардиальных ферментов повреждения миокарда, в то время как у других развивается клиника кардиогенного шока, острой сердечной недостаточности и отека легких. Отек легких зарегистрирован приблизительно у 10% пациентов с САК [3, 4].

#### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Kurowski V., Kaiser A., von Hof K. Apical and midventricular transient left ventricular dysfunction syndrome (tako-tsubo cardiomyopathy): frequency, mechanisms, and prognosis. *Chest* 2007; 132: 809—816.
2. Mehta N. K., Aurigemma G., Rafeq Z., Starobin O. Reverse takotsubo cardiomyopathy: after an episode of serotonin syndrome. *Tex. Heart Inst. J.* 2011; 38: 568—572.
3. Friedman J. A., Pichelmann M. A., Piepgras D. G. et al. Pulmonary complications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2003; 52: 1025—1031.
4. Prasad A., Lerman A., Rihal C. S. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. *Am. Heart J.* 2008; 155: 408—417.
5. Lee V. H., Oh J. K., Mulvagh S. et al. Mechanisms in neurogenic stress cardiomyopathy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit. Care* 2006; 5: 243—249.
6. Sato K., Masuda T., Izumi T. Subarachnoid hemorrhage and myocardial damage clinical and experimental studies. *Jpn. Heart. J.* 1999; 40: 683—701.
7. Melville K. I., Blum B., Shister H. E. et al: Cardiac ischemic changes and arrhythmias induced by hypothalamic stimulation. *Am. J. Cardiol.* 1963; 12: 781—791.
8. Yuki K., Kodama Y., Onda J. et al. Coronary vasospasm following subarachnoid hemorrhage as a cause of stunned myocardium: case report. *J. Neurosurg.* 1991; 75: 308—311.
9. Matyokubovna, R. M. (2023). Diseases of the Mucous Membrane of the Oral Cavity Caused by Prosthetics with Removable Protheses. *JOURNAL OF SCIENCE, RESEARCH AND TEACHING*, 2(3), 84-86.
10. Samuels M. A. Neurogenic heart disease: a unifying hypothesis. *Am. J. Cardiol.* 1987; 60: 15J—19J.
11. Samuels M. A. The Brain-Heart Connection. *Circulation.* 2007; 116: 77—84.
12. Gottlieb R., Burleson K. O., Kloner R. A. et al. Reperfusion injury induces apoptosis in rabbit cardiomyocytes. *J. Clin. Invest.* 1994; 94: 1621—1628.
13. Singal P. K., Kapur N., Dhillon K. S. et al. Role of free radicals in catecholamine-induced cardiomyopathy. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1982; 60: 1390—1397.
14. Parekh N., Venkatesh B., Cross D. et al. Cardiac troponin I predicts myocardial dysfunction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 36: 1328—1335.