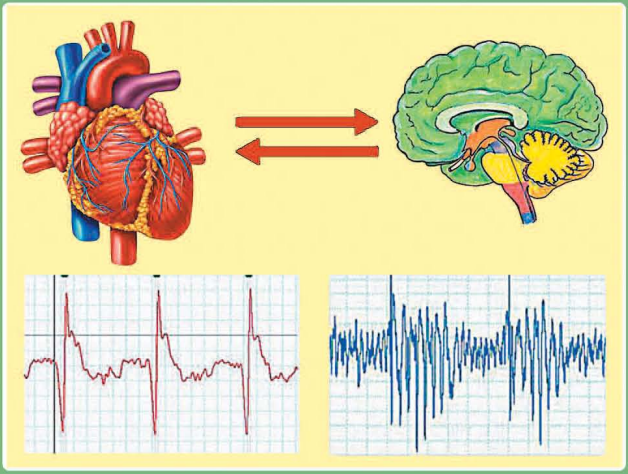
Московский
педагогический
государственный
университет

М. Л. Мамалыга

ВЗАИМООБУСЛОВЛЕННОСТЬ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ СУДОРОЖНОЙ АКТИВНОСТИ МОЗГА



Москва
2015

Министерство образования и науки Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Московский педагогический государственный университет»

М. Л. Мамалыга

ВЗАИМООБУСЛОВЛЕННОСТЬ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ СУДОРОЖНОЙ АКТИВНОСТИ МОЗГА

Монография

МПГУ
Москва • 2015

УДК 612.15:616.8-005
ББК 28.8
М22

Рецензенты:

В. Н. Ананьев, доктор медицинских наук, профессор ГНЦ РФ – Института медико-биологических проблем РАН

И. Э. Рабичев, доктор биологических наук, профессор Института биологии и химии Московского государственного педагогического университета

Мамалыга, Максим Леонидович.

М22 Взаимообусловленность церебральных и сердечно-сосудистых нарушений при судорожной активности мозга : Монография / М. Л. Мамалыга. – Москва : МПГУ, 2015. – 224 с.

ISBN 978-5-4263-0210-5

Церебральная дисфункция является одной из частых причин рассогласования сложных взаимоотношений между мозгом и сердцем. Возникающие при этом нарушения центральных механизмов регуляции функций сердца нередко приводят к формированию порочного круга взаимообусловленных расстройств, в результате чего проявляется сложный комплекс дисфункций мозга и сердца, которые взаимно усугубляют друг друга и отягощают кардиоцеребральные нарушения. В монографии представлены результаты комплексного исследования функциональной взаимообусловленности церебральных и сердечно-сосудистых нарушений при коморбидных кардиоцеребральных дисфункциях, обусловленных судорожной активностью (СА) разного генеза. Проведен анализ изменений функционального состояния сердечно-сосудистой системы, возможностей ауторегуляции церебральной гемодинамики, а также нейрофизиологических и нейрохимических изменений при прогрессирующей конвульсивной и неконвульсивной (абсансной) эпилепсии и ее лечении. Полученные результаты позволили выяснить функциональные возможности сердечно-сосудистой системы, механизмы, провоцирующие ее дисфункции, а также риск возникновения жизнеугрожающих аритмий при разном уровне СА. В работе изложены физиологические концепции автора, объясняющие сопряженность изменений в мозге и сердце, а также описаны современные методы исследования гемодинамики и вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы. Работа предназначена для физиологов, врачей, преподавателей и студентов медицинских вузов и биологических факультетов.

УДК 612.15:616.8-005
ББК 28.8

ISBN 978-5-4263-0210-5

© МПГУ, 2015
© Мамалыга М. Л., 2015

СОДЕРЖАНИЕ

Введение 5

1. Фундаментальные и клинические проблемы коморбидных заболеваний, обусловленных высокой судорожной активностью мозга 7

2. Влияние церебральных нарушений на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы 11

3. Влияние кардиальных дисфункций на формирование неврологических нарушений. 18

4. Вегетативная регуляция висцеральных функций при судорожном синдроме 24

5. Внезапная сердечная смерть при судорожных состояниях 31

6. Влияние конвульсивной эпилепсии и судорожного синдрома разного генеза на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы 35

6.1. Регуляция сердечного ритма при разном уровне судорожной активности мозга. 35

6.2. Влияние нарастающей судорожной активности на функциональные возможности сердца 44

6.3. Постиктальная гемодинамика при судорожных синдромах разной этиологии 52

7. Влияние неконвульсивной (абсансной) эпилепсии и ее лечения на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы 66

7.1. Вегетативная регуляция сердечно-сосудистой системы при прогрессирующей абсансной эпилепсии и ее лечении 66

7.2. Влияние противосудорожной терапии абсансной эпилепсии на функциональные возможности сердца 74

7.3. Циркадные изменения функциональных возможностей сердца при абсансной эпилепсии 78

8. Влияние хронической сердечной недостаточности на формирование судорожной активности и медиаторные механизмы мозга. 84

8.1. Ауторегуляция церебральной гемодинамики при прогрессирующей сердечной недостаточности и ее связь с проявлением судорожной активности 84

8.2. Роль моноаминергических механизмов мозга в проявлении судорожной активности при компенсированной и декомпенсированной сердечной недостаточности 96

8.3. Влияние хронической сердечной недостаточности на пролонгирование судорожной активности и ее связь с медиаторными механизмами мозга 102

8.4. Циркадные изменения структуры сердечного ритма при декомпенсированной хронической сердечной недостаточности 110

9. Судорожная активность мозга после ишемического инсульта и ее влияние на кардиоцеребральные нарушения 115

9.1. Влияние функциональных возможностей сердца и постинсультной судорожной активности на гемодинамику и регуляцию сердечного ритма 115

9.2. Роль моноаминергических механизмов мозга в проявлении судорожной активности после ишемического инсульта. 123

10. Вариабельность сердечного ритма и проявление судорожной активности мозга при прогрессирующей дегенерации нейронов нигростриатной системы и ее коррекции 129

11. Особенности изменения гемодинамики и компенсаторно-восстановительных возможностей ЦНС в постиктальном периоде у животных с разной резистентностью к гипоксии и адаптацией к ней 138

11.1. Мониторинг гемодинамики в постиктальный период у животных с разной индивидуальной резистентностью к гипоксии 139

11.2. Влияние хронической сердечной недостаточности на судорожную активность и состояние моноаминергических систем мозга животных с разной индивидуальной чувствительностью к гипоксии 146

11.3. Постсудорожные изменения в системе нейрон-глия и их связь с резистентностью организма к гипоксии 152

Заключение. 161

Литература 187

Список сокращений 222

ВВЕДЕНИЕ

Одной из наиболее сложных и актуальных проблем фундаментальной и клинической физиологии является выяснение механизмов взаимообусловленных расстройств, когда одно заболевание провоцирует сложный комплекс сопутствующих (коморбидных) нарушений. Такие нарушения особенно опасны, поскольку они усугубляют друг друга, что предопределяет неблагоприятный исход болезни [174, 141, 140]. Как свидетельствует клиническая практика, коморбидность является особенностью заболеваний XXI века. В последние 15–20 лет количество больных с коморбидной патологией и их смертность значительно возросли [171, 305, 525, 323, 125, 500]. Механизмы этих нарушений во многом не изучены, однако необходимость их понимания очевидна.

Наиболее неблагоприятный прогноз наблюдается у пациентов с церебральными нарушениями, провоцирующими сопутствующие сердечно-сосудистые дисфункции [308, 500]. Одним из таких заболеваний является эпилепсия и судорожные состояния разной этиологии, которые не ограничиваются изменениями в мозге и часто вызывают тяжелые вегето-висцеральные дисфункции [69, 292, 376, 449, 536]. Причина в том, что чрезмерное возбуждение в ЦНС сопровождается функциональным перенапряжением нейронов и реорганизацией нейрональных сетей в разных отделах мозга, в том числе гипоталамусе и других стволовых структурах, осуществляющих регуляцию функций сердечно-сосудистой системы [202, 567]. Возникающие при этом нарушения вегетативной регуляции сердца [339, 418, 449] часто приводят к жизнеугрожающим аритмиям – одной из основных причин внезапной сердечной смерти [399, 493, 526]. Согласно клиническим исследованиям и данным ВОЗ, риск внезапной сердечной смерти у больных эпилепсией в 2–3 раза выше, чем у населения в целом [219, 491, 493, 510].

Известно и обратное, когда первопричина судорожной активности обусловлена кардиальной дисфункцией [261]. Так, тяжелая сердечная недостаточность может приводить к нарушению церебральной гемодинамики и ишемии, провоцирующей судорожную активность мозга.

Внедрение в клиническую практику высокоэффективных препаратов нового поколения значительно расширило возможности противосудорожной терапии. Однако в ряде случаев такие препараты нарушают центральные механизмы регуляции сердца, что также может стать причиной возникновения фатальных желудочковых аритмий [376, 496]. В связи с этим Европейское медицинское агентство провело

широкомасштабные исследования, одна из задач которых заключалась в изучении причастности некоторых противосудорожных препаратов к внезапной смерти у больных эпилепсией. Их предварительные результаты недавно опубликованы [397].

Таким образом, анализ результатов исследований убеждает в том, что лечение эпилепсии и других судорожных состояний выходит далеко за пределы только контроля над приступами. Выяснение механизмов взаимообусловленных нарушений особенно актуально для разработки новых способов лечения судорожной активности мозга, поскольку, назначая антисудорожные препараты, врач должен быть убежден в том, что их применение в течение многих лет, а часто и всей жизни, не приведет к сердечно-сосудистой дисфункции. Кроме того, не изучен вопрос о том, почему у некоторых пациентов с высокой судорожной активностью мозга не возникают серьезные дисфункции сердечно-сосудистой системы.

В монографии проведен анализ литературных данных, а также результатов комплексного исследования автором физиологической и нейрохимической взаимообусловленности церебральных и сердечно-сосудистых нарушений при прогрессирующей конвульсивной и неконвульсивной (абсансной) эпилепсии, а также при дегенеративных изменениях в мозге, повышающих судорожную активность, изучены их особенности и возможности коррекции.

1. ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ КОМОРБИДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ ВЫСОКОЙ СУДОРОЖНОЙ АКТИВНОСТЬЮ МОЗГА

Согласно результатам широкомасштабных международных исследований, в мире количество заболевших эпилепсией увеличивается на 100–90/100 000 людей в год, при этом более чем у половины пациентов с эпилепсией зафиксировано одно или несколько сопутствующих заболеваний [481, 525]. Сочетание разных форм эпилепсий с другими нарушениями приводит к формированию разнообразных коморбидных состояний, которые изменяют клиническую картину заболеваний, увеличивают количество осложнений, снижают эффективность терапии, а также ухудшают прогноз и качество жизни пациентов [432]. При этом сложность этиологической диагностики сопутствующих заболеваний и выбор тактики лечения при эпилепсии обусловлены тем, что до настоящего времени остается малоизученной взаимообусловленность физиологических изменений при коморбидных состояниях. Эти изменения приводят к усугублению функциональных нарушений основного заболевания и возникновению нарушений в других органах и системах.

Так, согласно результатам Российского эпидемиологического исследования, среди пациентов с эпилепсией наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями являются: хроническая ишемия головного мозга – 18,1%, сердечно-сосудистые нарушения – 14,7%, хронический гастрит – 9,48%, ИБС – 4,33%, сахарный диабет – 2,8%, хронические заболевания ЖКТ – 37,59%, мочевыводящей системы – 10,57%, органов дыхания – 10,70%. При этом одно сопутствующее заболевание зафиксировано у 11,3% пациентов, два – 10,9%, три – 8,0%, четыре – 4,7%, более 5 – у 9,9% пациентов [37, 38, 47, 482]. Изучение тяжести коморбидного состояния при эпилепсии в зависимости от этиологического фактора выявило наибольшее количество сопутствующих заболеваний в случае сосудистой причины судорожного синдрома. При сосудистой этиологии эпилепсии у всех пациентов выявлены сопутствующие заболевания, при этом 37,8% пациентов имели 3–4, а 41,2% – более 5 сопутствующих заболеваний. У этих пациентов наиболее часто выявляли артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца, ожирение, сахарный диабет 2 типа, артропатии, заболевания периферических артерий и вен, нарушение сердечного ритма, купирование которого без антиэпилептической терапии не даст должного клинического эффекта [47, 469].

Развитие коморбидного состояния может быть вызвано близкой анатомо-функциональной связью патологического процесса с несколькими системами. Подтверждением этого являются исследования A. T. Berg в 2011 г., который выявил общие механизмы развития эпилепсии и соматических заболеваний [225]. В исследованиях J. F. Tellez-Zenteno показано, что широкий спектр заболеваний (инсульт, опухоли мозга и т.д.) может являться причиной эпилепсии или быть ассоциирован с эпилепсией через общие этиологические факторы риска [525]. Более того, эпилепсия приводит к усугублению коморбидной патологии. Так, черепно-мозговая травма может быть причиной одновременно эпилепсии и мигрени. Эпилепсия и психозы могут возникнуть при общей церебральной дисфункции. У депрессии могут быть общие механизмы с эпилепсией, что способствует возникновению одного патологического процесса за счет другого.

Коморбидные заболевания осложняют как саму эпилепсию, так и антисудорожную терапию. Так, эпилептическая активность в области миндалевидного тела сопровождается развитием психозов, брадикардии, апноэ, усилением перистальтики пищевода и кишечника [229, 317, 514]. В ряде публикаций отмечается, что у пациентов, принимавших фенитоин и карбамазепин, отмечались пароксизмальная тахикардия, атриовентрикулярные блокады и кардиомиопатии [73, 112]. Причиной развития сердечно-сосудистых заболеваний при лечении вальпроатами, карбамазепином, фенитоином и ламотриджином может быть повышение уровня гомоцистеина, снижение концентрации фолатов и витамина B6 в плазме [550]. Коморбидные заболевания требуют одновременного назначения нескольких лекарственных препаратов (полипрагмазии). Известно, что полипрагмазия снижает эффективность терапии и делает ее сложноконтролируемой. Так, одновременное назначение комбинации карбамазепина с фенобарбиталом приводит к повышению активности печеночных ферментов и снижению антиэпилептического действия этих препаратов [71]. Изучение физиологических механизмов взаимообусловленности нарушений, возникающих при коморбидных состояниях, позволит не только улучшить дифференциальную диагностику при эпилепсии, но и правильно подобрать антисудорожную терапию.

Результаты многих исследований выявили высокую коморбидность эпилепсии и сердечно-сосудистых заболеваний [47, 481, 525]. По данным большого международного исследования, распространенность сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с эпилепсией выше по сравнению с пациентами без эпилепсии на 18,3% [289]. При этом кар-

диальная и сосудистая патологии у пациентов с активной эпилепсией выявлены в 19,5% случаев, а с неактивной эпилепсий – в 16,7%, тогда как без эпилепсии – только у 11,3% пациентов. До настоящего времени нет единых представлений о роли сердечно-сосудистых дисфункций в манифестации и прогрессировании судорожной активности мозга. Вместе с тем показано, что декомпенсация при сердечной недостаточности усугубляет тяжесть и течение эпилепсии [40]. В связи с этим важно изучить механизмы, провоцирующие судорожную активность мозга при разной степени сердечной недостаточности.

Известно, что у пациентов с эпилепсией высокий риск внезапной сердечной смерти и развития коморбидных заболеваний, которые усложняют лечение и ухудшают прогноз болезни [305, 432, 481, 525]. Смертность при эпилепсии возрастает в 2–5 раз, причем основная ее причина связана с кардиальными нарушениями (бради- и тахиаритмией, удлинением интервала QT). Поэтому изучение взаимообусловленных изменений в сердечно-сосудистой системе и мозге при высокой судорожной активности является одной из концептуальных задач не только физиологии и фундаментальной медицины, но и кардионеврологии.

При исследовании коморбидности эпилепсии и ряда неврологических заболеваний выявлены провоцирующие факторы развития и прогрессирования эпилепсии [305, 542, 553]. Показано, что цереброваскулярные заболевания и деменция являются факторами риска как эпилепсии, так и паркинсонизма. Это может объяснить высокую ассоциированность эпилепсии и болезни Паркинсона [525]. Показано, что частота болезни Паркинсона при эпилепсии увеличивается в 3,19 раза. Заболевания, сопровождающиеся хронической и нейропатической болью, мигренью, ассоциированы с эпилепсией, и боль выделена как фактор риска развития эпилепсии [432]. Заболеваемость мигренью у пациентов с эпилепсией увеличивается в 1,6 раза. S. K. Velioglu с коллегами выявили, что у пациентов с мигренью и эпилепсией тяжелее контролировать судорожные припадки по сравнению с пациентами без эпилепсии [545]. У детей между аутизмом и эпилепсией отмечается двунаправленная взаимообусловленность [225].

Смертность при эпилепсии в 1,6–3 раза выше, чем без эпилепсии [299]. Среди детей риск смерти от эпилепсии выше, чем у взрослых. У пациентов с неизвестной этиологией эпилепсии смертность может возрастать в 6,5 раз [525]. Смертность при эпилепсии возрастает в 12 раз при нейродегенеративных заболеваниях, таких как детский церебральный паралич. Большинство смертей с известной этиологией

эпилепсии вызваны инсультом и опухолями мозга [223]. Объяснением высокой частоты смертности от церебральных причин при эпилепсии является увеличение острых цереброваскулярных нарушений в 6,96 раза и в 55 раз – опухолей мозга среди всех возрастных групп [525]. При этом наибольшая частота цереброваскулярных нарушений, ишемического и геморрагического инсульта значительно выше у мужчин и женщин моложе 64 лет. Так, у мужчин частота цереброваскулярных нарушений увеличивается в 11,65 раза, а у женщин – в 14,19 раза. Частота ишемического инсульта у женщин возрастает в 18,74 раза, а у мужчин – в 7,54 раза. Частота геморрагического инсульта у пациентов с эпилепсией возрастает в 24,43 раза в равной степени как среди мужчин, так и женщин моложе 64 лет. Однако до настоящего времени остаются малоизученными механизмы повышения судорожной активности мозга на разных стадиях инсульта в зависимости от латерализации и локализации его очага.

Несмотря на успехи в области эпилептологии, не определена физиологическая последовательность изменений при коморбидных состояниях. Это не снижает возможность правильно определить стратегию лечения и предупредить жизнеугрожающие состояния. Установлено, что возникновение инсульта при эпилепсии приводит к сердечно-сосудистым нарушениям [262, 525]. Это объясняется тем, что эпилепсия сопровождается повышением артериального давления, которое является одним из важных факторов развития ишемического инсульта. Более того, артериальная гипертензия может приводить к эпилептогенным цереброваскулярным повреждениям и прогрессированию эпилепсии [525].

Таким образом, несмотря на всесторонние исследования состояния ЦНС после ишемического инсульта, во многом не изучено влияние повышения судорожной активности мозга, возникающее в постинсультный период, на кардиальные нарушения, а также их зависимость от функциональных возможностей сердца.

2. ВЛИЯНИЕ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

В современной литературе много данных, подтверждающих возникновение и ухудшение кардиальных дисфункций при неврологических заболеваниях [138, 140, 143, 177, 474]. Церебральные и кардиальные нарушения нередко усугубляют друг друга, что отягощает состояние больного. Поэтому прогрессирующие сердечно-сосудистые осложнения, сопутствующие церебральным нарушениям, часто становятся дополнительной серьезной проблемой при лечении неврологических больных [173].

Одним из частых клинических проявлений церебральных нарушений является судорожная активность мозга разной этиологии [232, 468, 495]. В иктальный или постиктальный периоды при конвульсивных и неконвульсивных судорожных состояниях может возникать инфаркт миокарда [396]. Поэтому многие авторы делают вывод, что эпилепсия может быть фактором риска и неблагоприятна для прогноза возникновения инфаркта миокарда [341]. Вегетативный дисбаланс, возникающий при эпилепсии, часто сопровождается жизнеугрожающими кардиальными состояниями [273]. Поэтому важная задача кардионеврологии заключается в изучении физиологических механизмов развития сердечно-сосудистых нарушений при неврологической патологии, сопровождающейся повышением судорожной активности мозга [298]. Это позволит правильно определить тактику лечения кардиоцеребральных нарушений, а также снизить риск неврологических и кардиальных жизнеугрожающих осложнений.

Согласно международной признанной теории, все церебральные механизмы повреждения можно разделить на первичные и вторичные [181]. Первичные могут запускаться механическими или сосудистыми факторами. Вторичные развиваются после повреждения мозга и обусловлены кардиальными, эндокринными, респираторными факторами (гипоксия, гипотония, гипертермия, гипер- и гипогликемия, гипер- и гипокапния). Согласно данной теории, повреждение обусловлено не только первичным фактором вне зависимости от этиологии, но и вторичными патофизиологическими механизмами, усугубляющими дальнейшее повреждение мозга. При этом тяжесть неврологической и кардиальной патологии зависит от первичного фактора, вторичных механизмов повреждения и от возможностей саногенеза. Показано,

что после ишемического инсульта начинает прогрессивно увеличиваться смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и через несколько месяцев частота кардиальных осложнений даже превышает неврологические [511, 549].

Одним из важных факторов повреждения головного мозга является неадекватная церебральная перфузия и доставка кислорода [569]. Нарушение церебральной циркуляции может приводить к ишемическим изменениям головного мозга и повышению судорожной готовности. Нарушение мозгового кровотока инициирует возникновение кардиальных изменений, и в дальнейшем формируется порочный круг кардиоцеребральных нарушений [82]. Так, брадикардия и гипотония, обусловленные прямым нейрогенным влиянием на сердце, усугубляют тяжесть состояния в постинсультном периоде [126]. При этом повышение доставки кислорода с помощью гипероксигенации не решает данную проблему. Более того, гипероксигенация приводит к возникновению высокоактивных перекисных соединений, которые способствуют дальнейшему повреждению мозга и здоровых тканей других органов [272].

Повышение судорожной активности мозга сопровождается увеличением его потребности в кислороде [134]. Поэтому для восстановления баланса доставки и потребления кислорода при церебральных нарушениях, сопровождающихся повышением судорожной активности, используют седативные препараты. Многие из них являются противосудорожными. Однако остается недостаточно изученным вопрос, как разные противосудорожные препараты влияют на кардиальную дисфункцию.

Эпилептическая активность и постиктальный восстановительный период сопровождаются высокой потребностью в энергетических и пластических ресурсах [181]. Нутритивная поддержка головного мозга зависит от сердечного выброса и мозговой циркуляции, поскольку в мозге нет запаса энергетических ресурсов. Поэтому терапия острых неврологических нарушений должна проводиться с учетом резервных возможностей как системной, так и церебральной гемодинамики.

При решении приоритетных задач по поддержанию адекватной перфузии и доставки кислорода к тканям головного мозга необходимо учитывать возможности ауторегуляции мозгового кровотока и изменения гемодинамики [49, 51, 143, 189]. На состояние и возможности изменения церебрального кровотока влияют системная гемодинамика, гормональные и метаболические факторы. Препараты, применяемые в кардиологической практике, также могут значительно ухудшать

церебральную ауторегуляцию [34, 74]. Поэтому оценка резервных возможностей ауторегуляции мозгового кровотока необходима для определения стратегии нейротропной и кардиотропной терапии кардиоцеребральных нарушений.

Кроме того, церебральные нарушения эндокринной регуляции при неврологических заболеваниях оказывают ряд опосредованных влияний на состояние сердечно-сосудистой системы [181]. Это касается, прежде всего, водно-электролитного обмена и кислотно-основного состояния. Так, волемические нарушения при острых повреждениях головного мозга значительно усугубляют кардиоцеребральную дисфункцию. Нарушения регуляции водно-электролитного состояния приводят к изменению выработки АДГ, альдостерона, гормонов гипоталамуса, гипофиза. Все это сопровождается гиповолемией и повышеним риска развития тромбозов при атеросклерозе, а также тромбоэмболических осложнений. Гиповолемию могут усугублять салуретики, которые часто применяются для лечения отека головного мозга. При этом уменьшение объема циркулирующей крови приводит к уменьшению интерстециальной и внутриклеточной жидкости. Поскольку во внеклеточном пространстве происходят в основном потери жидкости, то это приводит к гипернатриемии и гипокалиемии. Повышение натрия является также приспособительной реакцией, поскольку гипернатриемия способствует уменьшению потерь жидкости. Гипокалиемия обусловлена повышением уровня альдостерона в крови при гиповолемии. Длительное сохранение гипокалиемии может приводить к снижению концентрации калия во внутриклеточной жидкости. Гипокалиемия и гипокалигистия приводят к ряду неблагоприятных и жизнеугрожающих кардиальных нарушений: 1) увеличению риска возникновения жизнеугрожающих аритмий сердца (пароксизм желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков); 2) снижению чувствительности кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов к катехоламинам.

Кардиоцеребральные нарушения также усугубляются изменениями кислотно-основного состояния крови при острых повреждениях головного мозга [181]. Локальная ишемия мозга сопровождается накоплением лактата и развитием метаболического ацидоза. Это, в свою очередь, приводит к стимуляции дыхательного центра, гипервентиляции и уменьшению CO_2. Гипокапния вызывает респираторный алкалоз крови, спазм сосудов головного мозга, усугубление ишемии и нарастание местного метаболического ацидоза мозговой ткани. Однако в клинической практике сталкиваются со сложными смешанными нарушениями кислотно-основного состояния в связи со снижением компенсаторных возможно-

стей буферной системы крови, почек и дыхательной системы. Изменения кислотно-основного состояния приводят к снижению инотропной функции сердца и нарушению ауторегуляции мозгового кровотока [50].

Часто жизнеугрожающие кардиальные нарушения при повреждении мозга обусловлены вклинением основания мозга в большое затылочное отверстие [133]. Это происходит в результате повышения внутричерепного давления, которое является неспецифической реакцией на повреждение головного мозга. Согласно доктрине Монро – Келли, внутри черепа существует баланс между объемом мозга, крови и ликвора [181]. Увеличение объема мозга в результате отека, опухоли или кровоизлияния сопровождается повышением внутричерепного давления и снижением церебрального перфузионного давления. Снижение мозговой циркуляции, доставки кислорода и энергетических субстратов приводят к нарастанию отека мозга и усугублению кардиоцеребральных нарушений с повышением уровня судорожной активности мозга.

Ишемический инсульт является одним из наиболее распространенных неврологических заболеваний, при котором не только повышается судорожная активность, но и возникают разные сердечно-сосудистые нарушения [139, 141, 142, 175, 232]. При этом обнаруживаются как функциональные изменения, так и кардиальные нарушения, требующие специфической терапии. В ряде клинических исследований показано, что ишемический инсульт может вызвать миокардиальное повреждение [363].

В экспериментальных работах на мышах показано влияние локализации и латерализации очага ишемии мозга на кардиальные изменения [393]. При этом кардиальные дисфункции выявлены у 9 из 14 мышей после перевязки левой среднемозговой артерии (СМА). Кардиальная дисфункция проявлялась в виде снижения систолического давления, скорости его нарастания и максимальной скорости снижения давления. Однако у животных после перевязки правой СМА не было выявлено подобных нарушений. Тяжесть кардиальных нарушений (снижение АД и объем миокардиального повреждения) была прямо пропорциональна объему церебральных повреждений. Более того, выявлено, что у животных с нормальной сердечной функцией отмечается незначительное повышение норадреналина, тогда как при кардиальных нарушениях его уровень выше. Авторами высказывается предположение, что подобные кардиальные нарушения при ишемическом инсульте вызваны повышением уровня норадреналина в крови и миокарде.

Во многих исследованиях показано прямое влияние высших вегетативных центров на риск возникновения жизнеугрожающих сердечно-сосудистых нарушений [53, 63]. Это было подтверждено и при

ишемических инсультах в стволе мозга. Большой спектр возникающих нарушений объясняется тесной морфологической и функциональной связью разных вегетативных центров в стволе мозга. В этом случае кардиальная дисфункция может являться предиктором возникновения жизнеугрожающих состояний после инсульта [450].

Многочисленными исследованиями установлено, что постинсультные изменения вегетативного статуса влияют на состояние сердечно-сосудистой системы [122, 142, 172, 268, 282, 459]. При этом кардиальные и сосудистые дисфункции при ишемическом инсульте влияют на выживаемость, прогноз и реабилитацию пациента. Это подтверждает важную роль ВНС в реализации кардиальных компенсаторно-приспособительных механизмов после инсульта. Кардиальная дисфункция в постинсультном периоде, вероятно, обусловлена повышением активности симпатической нервной системы и уровня катехоламинов в крови [238, 241]. В зависимости от локализации инсульта в мозге [329] вегетативный дисбаланс может вызвать аритмии, инфаркт миокарда [216] или внезапную сердечную смерть [431]. При этом повышение активности СНС после ишемического инсульта является одним из важных факторов, повышающих смертность [216]. Уменьшение барорефлекторной чувствительности при инсульте сопровождается 4,5-кратным увеличением показателей летальности [459].

Нарушение регулирующего влияния центральных структур нервной системы может провоцировать возникновение аритмий сердца. Важную роль в регуляции и модуляции вегетативного состояния и возникновении аритмий играет кора островковой доли головного мозга [121, 259, 264, 391]. У людей правая островковая кора играет преобладающую роль в установлении симпатического тонуса, а левая островковая кора – в установлении парасимпатического тонуса [433]. Риск развития аритмий при ишемическом инсульте был значительно выше у пациентов с правосторонними поражениями островка, чем с левосторонними. Кроме того, у пациентов с поражением островка справа отмечалось более высокое артериальное давление и повышение уровня норадреналина [391]. Полученные результаты указывают на преобладающую роль правого островка в повышении активности симпатической нервной системы, что увеличивает риск сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений. Это обусловлено тем, что островок является связующим звеном высших центров, регулирующих деятельность ССС с периферическим звеном ВНС. Кроме того, ишемическое поражение островковой зоны сопровождается патологическими изменениями на ЭКГ [206, 216, 217].

Изменения на ЭКГ при инсульте зависят от его локализации. Аритмии сердца наблюдаются у 21,9% пациентов с ишемическим инсультом (26,8% пациентов с повреждением правого полушария и 14,3% при повреждении левого полушария) и у 20,4% пациентов с геморрагическим инсультом [268]. Наиболее высокая частота обнаружена при субарахноидальном кровоизлиянии (до 37,5%). Механизмы развития аритмий сердца после инсульта не до конца понятны. Есть свидетельства, подтверждающие кортикальный контроль сердечного ритма. Сосудистые повреждения этой области могут вызвать аритмии, обусловленные увеличением симпатического тонуса в результате расторможенности правой островковой коры.

Описаны практически все электрокардиографические изменения при повреждении центральных структур головного мозга [259]. Они включают наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы, желудочковые тахикардии, фибрилляцию предсердий, нарушение реполяризации, изменения сегмента ST. В частности, аритмии сердца встречаются при многих заболеваниях центральной нервной системы, таких как ишемический и геморрагический инсульт, субарахноидальное кровоизлияние, опухоли мозга, судороги, травмы головы [219, 264, 303, 431].

Подтверждением прямого влияния постинсультных изменений на сердце являются изменения ЭКГ во время острого периода инсульта. В этот период могут отмечаться изменения сегмента ST, инверсия зубца T, транзиторное появление зубца Q [241]. Все это подтверждает взаимосвязь кардиальных и церебральных нарушений после инсульта, которые необходимо оценивать и изучать как единый взаимообусловленный процесс. Быстрое появление и прекращение аритмий сердца свидетельствует о нервном, а не гуморальном влиянии на сердце. Все это подтверждает важную роль симпатической нервной системы в генезе аритмий [573]. Нарушение сложных взаимозависимых механизмов кардиоцеребральной регуляции в постинсультном периоде может приводить к срыву компенсаторно-приспособительных реакций и вызывать внезапную сердечную смерть [205].

При аутопсии пациентов с инсультом не обнаружено изменений в коронарных артериях, однако на ЭКГ выявлены выраженные нарушения [314]. Кроме того, показано снижение функционального состояния миокарда в результате прямого неврогенного влияния на сердце [352]. Для этого сравнили показатели ЭхоКГ и коронароангиографии пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием, у которых выявлена элевация сегмента ST и без изменений на ЭКГ. Коронарогенный

характер выявленных изменений на ЭКГ исключили по данным коронароангиографии. В постинсультном периоде у пациентов с элевацией сегмента ST отмечалось снижение локальной сократимости миокарда. Однако механизм неврогенного станнинга миокарда пока не ясен. На ЭКГ показано, что инверсия зубца Т после инсульта предшествовала внезапной смерти [386]. Более того, при гистологическом исследовании миокарда у пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием выявлены структурные повреждения кардиомиоцитов.

Сердечно-сосудистые осложнения занимают доминирующее положение в структуре смертности не только в остром, но и в восстановительном периоде ишемического инсульта с умеренным неврологическим дефицитом [139, 160, 176, 177]. Более того, по мере восстановления в постинсультном периоде происходит увеличение доли сердечно-сосудистых нарушений, и в конечном итоге смертность от кардиальных осложнений преобладает над неврологическими причинами (исследование ESPS) [278]. Если в течение первого месяца наблюдается 12% кардиальных осложнений, то в течение 1 года они увеличиваются до 28% [511, 549].

Судороги могут являться клиническим симптомом врожденных дефектов развития ССС и центральной нервной системы [522]. Часто судорожный синдром развивается у детей с микроцефалией, недоразвитием мозга, краниостенозом, вследствие повышенного внутричерепного давления, гидроцефалии. При этом нарушения развития ЦНС сочетаются с врожденными пороками ССС. Так, микроделеция 7q11.23 хромосомы приводит к развитию синдрома Вильямса. Этот синдром характеризуется нарушением развития ЦНС, ССС (надклапанный стеноз аорты и стеноз легочной артерии) и судорожным синдромом [522].

Судорожный синдром является частным и общим клиническим симптомом многих опухолей мозга [46, 94, 102, 109]. В этом случае увеличение судорожной активности является отражением повышения внутричерепного давления. Изменения на ЭКГ также являются первыми клиническими симптомами опухолей лобной, височной долей и сенсомоторной области. Опухоли ствола мозга и четвертого желудочка также сопровождаются сердечно-сосудистыми расстройствами (повышением артериального давления и брадикардией). При увеличении размера опухоли и вклинения ствола мозга в затылочное отверстие возникают нарушения функционального состояния сердечно-сосудистой системы: выраженная брадикардия, снижение сосудистого тонуса, снижение артериального давления, пароксизмы наджелудочковой тахикардии, инверсия зубца Т.

3. ВЛИЯНИЕ КАРДИАЛЬНЫХ ДИСФУНКЦИЙ НА ФОРМИРОВАНИЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

Несмотря на современные диагностические возможности, малопонятными остаются кардиогенные механизмы, провоцирующие церебральные нарушения, сопровождающиеся повышением судорожной активности мозга. В свою очередь, эти нарушения могут приводить к прогрессированию и декомпенсации сердечно-сосудистых заболеваний. Коморбидная кардиоцеребральная патология затрудняет выбор адекватной кардиотропной и нейротропной терапии и ухудшает прогноз заболеваний. Вместе с тем коморбидность неврологической патологии и сердечно-сосудистых заболеваний увеличивается с каждым годом. Одной из причин могут быть единые патогенетические механизмы заболевания сердца и мозга. В связи с этим очевидна необходимость изучения фундаментальных механизмов формирования взаимообусловленных кардиоцеребральных нарушений и их лечения.

Исследованиями последних лет показана важная роль кардиальных нарушений в развитии судорожного синдрома [277, 287, 528, 556]. При этом подчеркивается, что нарушениям системной гемодинамики принадлежит определяющая роль в повышении судорожной активности мозга [41]. В связи с этим многие авторы уделяют особое внимание исследованиям резервов ауторегуляции церебрального кровотока при эпилепсии [179].

Частота неврологических осложнений при инфаркте миокарда составляет 10,5–31,5% [126, 373]. При этом инфаркт миокарда является одной из причин повышения судорожной активности мозга [256, 396, 480]. Результаты проведенных исследований показали, что снижение СВ и мозгового кровотока при сердечной недостаточности приводит к повышению эпилептической активности.

Ишемический инсульт остается самым тяжелым осложнением инфаркта миокарда (ИМ) [198, 392]. Кроме того, он может являться самостоятельной причиной повышения судорожной активности мозга. Риск возникновения ишемического инсульта при инфаркте миокарда составляет 0,7–1,2%, однако летальность достигает 40%. При этом в течение первого года после ИМ сохраняется высокая вероятность развития ишемического инсульта [193, 210]. Отягощающими факторами развития инсульта при инфаркте миокарда являются передняя локализация инфаркта миокарда, снижение фракции выброса, сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, артериальная гипертен-

зия, повторный инфаркт миокарда. Снижение фракции выброса на 5% сопровождается повышением риска возникновения инсульта на 18% [193]. В 0,9–1,8% случаев после восстановления коронарного кровотока путем тромболитической терапии развивается инсульт. По некоторым данным, проведение тромболитической терапии при ИМ увеличивает вероятность не только геморрагического, но и ишемического инсульта. Доля ишемического инсульта составляет около 0,42–0,75%. Это может быть вызвано развитием компенсаторной гиперкоагуляции после окончания действия тромболитика [316]. Ишемический инсульт со временем может трансформироваться в геморрагический, что сопровождается ухудшением прогноза. Согласно рекомендациям Американского и Европейского обществ кардиологов, любые изменения неврологического статуса после тромболитической терапии следует рассматривать как вероятное геморрагическое кровоизлияние [193, 210]. Все это требует незамедлительной отмены тромболитической, антиагрегантной и назначения гемостатической терапии. Однако такие кардинальные изменения терапии повышают риск не только интракоронарного, но и церебрального тромбоза артерий. Для уточнения диагноза следует провести компьютерную томографию головного мозга [145].

Основными причинами возникновения ишемического инсульта после ИМ остаются тромбоэмболия и нарушение мозговой гемодинамики. Тромбоэмболия может быть связана с левым желудочком, а у пациентов с фибрилляцией предсердий – левым предсердием [193, 210]. Большое значение в развитии инсульта после инфаркта миокарда придают снижению церебральной циркуляции. Быстрые изменения системной гемодинамики при ИМ могут нарушать ауторегуляторный церебральный ответ и вызывать локальное нарушение перфузии [50, 137]. Кроме того, применяемые для лечения ИМ нитраты увеличивают объем венозного русла в мозге, а также нарушают ауторегуляторный ответ артерий на гемодинамические и метаболические факторы. В этом случае успех терапии кардиоцеребральных нарушений после ИМ зависит от возможности быстрого восстановления коронарного кровотока, улучшения ауторегуляции церебральных сосудов и показателей системной гемодинамики [13, 128].

В патогенезе эпилепсии, также как и инсульта, значимую роль отводят цереброваскулярным нарушениям вследствие изменения коллатерального кровотока и резервных возможностей ауторегуляции церебральных сосудов [42, 52]. Это может сопровождаться дистрофическими изменениями нейронов, появлением очаговых изменений

головного мозга [48]. Результаты исследования некоторых авторов показали, что развитие эпилепсии при церебральных дисциркуляторных изменениях ишемического генеза можно рассматривать как клиническую модель повышения судорожной активности при гипоксии головного мозга [59].

В ряде случаев острое нарушение мозгового кровообращения может стать первым клиническим проявлением инфаркта миокарда [146, 193]. Это обусловлено тем, что снижение миокардиального систолического резерва и ухудшение показателей гемодинамики сказывается на церебральной циркуляции. Стенозы брахиоцефальных сосудов, низкий резерв ауторегуляции мозгового кровообращения могут приводить к гипоксии и развитию ишемического повреждения структур мозга [42]. Ишемия вызывает электрическую нестабильность нейронов и запускает механизмы, повышающие судорожную активность. Поэтому длительно сохраняющиеся нарушения системной гемодинамики часто приводят к тяжелым церебральным повреждениям мозга, сопровождающимся нарастанием судорожной активности.

По данным КТ и МРТ, у 7–10% пациентов с четкой клинической картиной очагового поражения головного мозга при ИМ не выявлено церебрального поражения. Данные изменения объясняются снижением церебральной циркуляции и ауторегуляторного резерва сосудов головного мозга [126].

Клиническими исследованиями показано, что увеличение судорожной активности при поздней эпилепсии зависит больше от циркуляторных церебральных изменений, чем от причин, вызывающих вторичный эпилептогенез [29, 38, 72]. При улучшении церебральной циркуляции отмечается снижение активности очагов эпилепсии, ее прогрессирования и уменьшение частоты сосудистой деменции. С возрастом происходит снижение резервных возможностей ауторегуляции церебрального кровотока и снижение порога ишемии мозговой ткани [226]. При этом клиническое проявление припадка соответствует зоне ишемического повреждения.

Высокий уровень кардиальных постинсультных осложнений обусловлен как прямым цереброкардиальным влиянием, так и высокой коморбидностью неврологической патологии с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Примерно у 75% пациентов с ишемическим инсультом выявляется кардиальная патология, которая усугубляет неврологическое состояние. Так, высокое артериальное давление во время острого периода инсульта ухудшает прогноз [190, 216, 217]. Повышение при этом судорожной активности сопровождается нарушением регуляции

Мамалыга Максим Леонидович

ВЗАИМООБУСЛОВЛЕННОСТЬ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ СУДОРОЖНОЙ АКТИВНОСТИ МОЗГА

Монография

Редактор *Дубовец В. В.*
Оформление обложки *Удовенко В. Г.*
Компьютерная верстка *Ковтун М. А., Дорожкина О. Н.*

Управление издательской деятельности
и инновационного проектирования МПГУ
119571, Москва, Вернадского пр-т, д. 88, оф. 446
Тел.: (499) 730-38-61
E-mail: izdat@mpgu.edu

Подписано в печать 04.06.2015.
Формат 60x90/16. Объем 14 п. л.
Тираж 500 экз. Заказ № 379.

ISBN 978-5-4263-0210-5

9 785426 302105