

6. Ключихин, А. Л. Реконструктивные операции при раке кожи носа / А. Л. Ключихин, А. Л. Чистяков, Р. А. Ахвердиев // Вестник оториноларингологии. — 2010. — № 1. — С. 52–55.

7. Cerci, F. B. Nasolabial interpolation flap for alar reconstruction after Mohs micrographic surgery / F. B. Cerci, T. H. Nguyen // Surg Cosmet Dermatol. — 2014. — Vol. 6, № 2. — P. 113–120.

8. Рак кожи носа. Возможности пластического замещения дефектов при хирургическом лечении / М. А. Кропотов [и др.] // Опухоли головы и шеи. — 2014. — № 1. — С. 4–10.

9. Иванов, С. А. Реконструкция крыла носа пластическим материалом на основе модифицированного пазл-лоскута / С. А. Иванов, Ю. Н. Савенко // Российская ринология. — 2017. — Т. 25, № 4. — С. 30–34.

10. Moolenburgh, S. E. Psychological, Functional and Aesthetic Outcome after Nasal Reconstruction / S. E. Moolenburgh. — Rotterdam: Ipskamp Drukkers BV, 2009. — 159 p.

11. Quinn, J. V. An Assessment of Clinical Wound Evaluation Scales / J. V. Quinn, G. A. Wells // Academic Emergency Medicine. — 1998. — Vol. 5, № 6. — P. 583–586.

12. Goldberg, L. H. «Jigsaw puzzle» advancement flap for repair of a surgical defect involving the lateral nasal ala / L. H. Goldberg, A. Kimyai-Asadi, S. Silapunt // Dermatol Surg. — 2005. — Vol. 31. — P. 569–571.

13. Иванов, С. А. Реконструкция наружного носа аутологичными тканями и пластическим материалом с включением аллогенного хряща / С. А. Иванов, И. В. Залуцкий // Докл. НАН Беларуси. — 2016. — Т. 60, № 6. — С. 103–110.

Поступила 30.01.2018

УДК 616.831-005.4+616.12-008.313]:616.839

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЕГЕТАТИВНОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ОСТРОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА НА ФОНЕ МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИИ

Н. В. Галиновская

Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»,
г. Гомель, Республика Беларусь

Цель: провести сравнительный анализ параметров вегетативной нервной системы (ВНС) у пациентов с ишемическими повреждениями головного мозга, возникшими на фоне фибрилляции предсердий.

Методы. Обследовано 19 пациентов с транзиторной ишемической атакой (ТИА), 9 — с лакунарным инфарктом мозга (ЛИ), 10 волонтеров. Всем обследуемым кроме тестов, предусмотренных действующими протоколами лечения, были определены параметры variability сердечного ритма (ВСР), включавшего среднеквадратичное отклонение последовательных RR-интервалов (SDNN), процент количества пар последовательных RR-интервалов, различающихся более чем на 50 мс за период записи (pNN50), мода интервалов RR (Mo), амплитуда моды (AMo), на основании которых вычислялись индекс напряжения, коэффициент реактивности. Между отдельными показателями ВСР проведен корреляционный, линейный и регрессионный анализ. Влияние на форму ишемию головного мозга определено посредством нелинейного регрессионного анализа.

Результаты. Были выявлены отличия функционирования ВНС у пациентов с ТИА, возникшей на фоне нарушения сердечного ритма в виде существенного повышения variability сердечного ритма (SDNN₁ (p = 0,05), сохраняющегося после нагрузочной пробы (SDNN₂, p = 0,036), обусловленного повышением влияния парасимпатического отдела ВНС (ΔX_2 , p < 0,001). Влияние автономного отдела у лиц с ТИА превышало таковое в группе ЛИ: в покое (pNN50₁, p = 0,046) и после ортостаза (pNN50₂, p = 0,008). ИН у пациентов с ТИА был наиболее низким и имел тенденцию к отличию от контроля (ИН₁, p = 0,082). Было определено неблагоприятное влияние SDNN ($r = 0,57$; p = 0,02), pNN50 ($r = 0,6$; p = 0,02) и ΔX ($r = 0,59$; p = 0,021) на выраженность асимметрии лица при поступлении у пациентов с ТИА и симпатического индекса напряжения (ИН, $r = -0,59$; p = 0,021). Для группы ТИА в сочетании с фибрилляцией предсердий достоверной зависимости AMo/Mo выявлено не было, но определялась саногенетическая особенность в виде отрицательного влияния Mo на активность парасимпатического звена ВНС ($\Delta X/Mo$, p = 0,015). Для лиц с ЛИ достоверных взаимоотношений AMo/Mo и $\Delta X/Mo$ не определено. Фактором, влияющим на возникновение преходящей формы нарушения мозгового кровообращения или ЛИ являлся ΔX_2 после ортостатической пробы (OR = 131,6; $\chi^2 = 4,7$, p = 0,031).

Заключение. У пациентов с ТИА, возникшем на фоне фибрилляции предсердий в отличие от общей группы выявлено преобладание активности парасимпатического отдела ВНС с сохранением саногенетического резерва в виде отрицательной зависимости парасимпатикотонии от нарастания гуморального влияния. Последний факт обуславливал нарастание активности автономного отдела ВНС в ответ на нагрузку и определял дилемму формирования очага некроза головного мозга.

Ключевые слова: транзиторная ишемическая атака, церебральный гипертонический криз, инфаркт мозга, вегетативная нервная система, фибрилляция предсердий.

THE COMPARATIVE ANALYSIS OF THE VEGETATIVE STATUS IN PATIENTS WITH DIFFERENT FORMS OF ACUTE ISCHEMIC BRAIN DAMAGE ASSOCIATED WITH CARDIAC FIBRILLATION

N. V. Galinovskaya

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

Objective: to perform the comparative analysis of the parameters of the autonomic nervous system (ANS) in patients with ischemic forms of brain damage that are associated with atrial fibrillation.

Methods. 19 patients with transient ischemic attack (TIA), 9 with lacunar stroke (LI), and 10 volunteers were examined. In addition to the tests stipulated by the existing treatment protocols, all the patients were done testing of the parameters of heart rate variability (HRV) including the standard deviation of consecutive RR intervals (SDNN), percentage of the number of pairs of consecutive RR-intervals differing by more than 50 ms during the recording period (pNN50), mode of intervals RR (Mo), amplitude of the mode (AMo), on the basis of which the stress index (IN), the reactivity coefficient were calculated. Correlation, linear, and regression analyses were performed among some HRV parameters. The effect on the form of cerebral ischemia was determined by means of nonlinear regression analysis.

Results. The patients with TIA revealed differences in the ANS functioning which are associated with cardiac rhythm disturbances in the form of a significant increase in heart rate variability (SDNN₁ (p = 0.05) preserved after the stress test (SDNN₂, p = 0.036) due to the increased influence of the parasympathetic part of the ANS activity (ΔX_2 , p < 0.001). The influence of the autonomic part of the ANS in the TIA patients exceeded that of the LI group: at rest (pNN50₁, p = 0.046) and after orthostasis (pNN50₂, p = 0.008). The stress index in the TIA patients was the lowest and tended to differ from the control one (IN₁, p = 0.082). SDNN (r = 0.57, p = 0.02), pNN50 (r = 0.6, p = 0.02), and ΔX (r = 0.59, p = 0.021) were found to cause a negative effect on the severity of face asymmetry in the TIA patients and on the sympathetic stress index (IN, r = -0.59, p = 0.021). The group of the patients with TIA in combination with atrial fibrillation revealed no significant AMO/Mo dependence, but a sanogenetic feature was determined in the form of a negative influence of Mo on the activity of the parasympathetic part of the ANS ($\Delta X/\text{Mo}$, p = 0.015). There is no reliable relation between AMO/Mo and $\Delta X/\text{Mo}$ for the LI patients. The factor causing a transient form of cerebral circulation or LI was ΔX_2 after an orthostatic test (OR = 131.6, $\chi^2 = 4.7$, p = 0.031).

Conclusion. The patients with TIA associated with atrial fibrillation in contrast to the general TIA group revealed prevalence of the activity of the parasympathetic part of the ANS with the preservation of the sanogenetic reserve in the form of a negative dependence of parasympatheticotony on the growth of humoral influence. The latter fact caused an increase in the activity of the autonomous part of the ANS in response to the stress and determined the dilemma of the formation of a brain necrosis focus.

Key words: transient ischemic attack, cerebral hypertensive crisis, stroke, autonomic nervous system, atrial fibrillation.

Введение

Ежегодно острые нарушения мозгового кровообращения возникают у 15 миллионов человек. Летальность среди этой категории пациентов достигает в остром периоде 32–42 %, к концу раннего восстановительного периода — 48–63 %. Среди подтипов мозгового инсульта преобладает инфаркт мозга (ИМ), составляя от 73 до 80 %. Из переживших мозговую катастрофу мене 20 % восстанавливаются полностью. Тяжесть инвалидности после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения определяется не только двигательным и речевым дефицитом у самого пациента, но и трудопотерями, связанными с необходимостью ухода за инвалидами в течение длительного времени [1, 2, 3].

Несмотря на достижения современного здравоохранения, лечение ИМ на сегодняшний день по-прежнему представляет собой определенную проблему. Это связано, в первую очередь, со скоротечностью развития патологического процесса на фоне остро возникшей ишемии головного мозга [2, 3, 4], а также отсутствием в большинстве случаев болевого синдрома, что формирует у пациента ложное ощущение безопасности и обуславливает позднее обращение за медицинской помощью [2, 3, 4]. Остается нерешенным вопрос первичной и вторичной нейропротекции после ИМ [2, 3].

В связи с этим более перспективным на сегодняшний день является профилактическое направление исследований. Фокус-группой, которая может указать на специфические саногенетические черты восстановимой ишемии головного мозга, является группа преходящих

нарушений мозгового кровообращения (ПНМК) — кратковременный эпизод неврологической дисфункции, вызванный фокальной церебральной или ретинальной ишемией с клинической симптоматикой длительностью не более суток, без очевидных признаков острого ИМ по данным нейровизуализации [5, 6]. К этой когорте пациентов относят три клинические категории: с транзиторной ишемической атакой (ТИА), церебральным гипертоническим кризом (ЦГК) и транзиторной глобальной амнезией [5, 6]. Последняя категория дискутабельна в отношении этиологии, не увеличивает риск последующих ишемических событий и в наших дальнейших результатах не рассматривается.

Изучение ПНМК с позиции нейроиммунноэндокринной стресс-регуляции функции выявило определенные особенности реализации каждого этапа ответа организма на острую ишемию головного мозга, различающего между собой группы ЦГК, ТИА и ИМ [7, 8, 9]. Основной отличительной чертой первого этапа стресс-реализующей системы [10] у пациентов с ПНМК являлось преобладание исходного симпатического тонуса ВНС [7, 11]. Подобная ситуация объяснялась нами сохранностью функционального резерва ВНС, обусловленного отсутствием зависимости активности парасимпатического отдела ВНС от нарастающего гуморального влияния в группах ПНМК, что, в свою очередь, являлось кардинальным отличием патогенеза ИМ любого размера от протекания патологического процесса при ПНМК.

Одним из механизмов реализации церебрального ишемического повреждения является

ся расстройство автономной регуляции [11, 12]. Вегетативная нервная система (ВНС) в организме человека выполняет значимую роль поддержания параметров деятельности всех систем в границах гомеостаза, а также обеспечивает реализацию психической и физической деятельности, осуществляет самый ранний этап адаптации к изменяющимся условиям окружающей среды и внутреннего состояния [10, 13]. Выделяют два отдела ВНС: сегментарный и надсегментарный. Функционирование сегментарного отдела обеспечивает существование организма в состоянии покоя, а в условиях адаптации к постоянно меняющейся внешней среде регуляция осуществляется надсегментарными образованиями, использующими для приспособления эффекторный аппарат сегментарной ВНС. Ведущим звеном надсегментарной регуляции является лимбико-ретикулярный комплекс. Раздражение и разрушение надсегментарных структур не приводит к строго специфическим реакциям, а вызывает сочетанные психические, соматические и вегетативные сдвиги, что определило деление надсегментарного аппарата по функциональному принципу на эрготропные и трофотропные системы. Сегментарный отдел ВНС состоит из симпатического и парасимпатического звеньев [11, 13]. Эффекты активации симпатического отдела ВНС носят диффузный, мобилизующий характер, парасимпатического — чаще локальны, направлены на поддержание гомеостатических констант организма [11, 13]. Усиление функционирования одного отдела ВНС в норме приводит к компенсаторному напряжению в звеньях другого отдела. Ввиду значительной скорости распространения импульса по нервным волокнам ВНС первой включается в стрессорный ответ на любое внутреннее или внешнее воздействие [10, 13]. Ее мобилизация составляет несколько секунд, а реализуемые эффекты определяют активность и эффективность включения последующих звеньев нейроиммунноэндокринной стресс-реализующей системы [10, 13]. В то же время само направление первичного ответа ВНС на возникновение отклонения гомеостатических констант должно зависеть от базового состояния параметров, которое, в свою очередь, определяется наличием сопутствующей патологии или заболеваний, ассоциированных с повышением риска ИМ [14].

Распространенность вегетативных нарушений в популяции составляет от 25 до 80 % [11, 13]. В подавляющем большинстве случаев вегетативная дисрегуляция сопровождается практически любой патологической и физиологической процесс, но в качестве самостоятельного заболевания встречается относительно редко. Это обстоятельство активно дискутируется в

последнее время и не имеет четких диагностических определений.

Большинство патологических состояний, являющихся факторами риска ИМ, приводят к активации симпатического звена ВНС и централизации механизмов регуляции [14]. В литературных источниках найдено большое количество работ, в которых описаны изменения ВСР при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. К симпатикотонии и снижению активности парасимпатического звена ВНС приводят такие заболевания, как ишемическая болезнь сердца [15], сахарный диабет второго типа [16], хроническая болезнь почек [17], атеросклероз крупных артерий [18]. Снижение вагусного влияния является независимым предиктором высокой смертности при различных формах ишемической болезни сердца [15]. В то же время изолированная артериальная гипертензия характеризуется абсолютной парасимпатикотонией [19].

Проводимыми ранее исследованиями было также выявлено влияние локализации очага некроза в головном мозге и его размеров на параметры функционирования ВНС с преобладанием симпатического тонуса в случае полушарной ишемии [11, 12] и преобладающей парасимпатикотонией в случае ишемии вертебробазилярного бассейна. Неоднозначно также оценено влияние исходного статуса ВНС на исход ИМ [11]. В большинстве представленных работ, показано, что повышение активности симпатического отдела ВНС является паттерном прогрессирующего атеротромботического ИМ, провоцирует развитие фатальных аритмий [11, 12]. По другим данным увеличение влияния парасимпатического звена сочетается с активацией аутоиммунного асептического воспалительного процесса, что увеличивает объем повреждения головного мозга [11, 12].

Таким образом, на функционирование первого этапа стресс-реализующей системы, представленного ВНС, оказывают влияние многочисленные факторы, а дальнейшие изменения параметров этой системы зависят от характеристик самого патологического процесса.

Изучение вариабельности сердечного ритма (ВСР) как результирующей функции деятельности ВНС [13, 20] предполагает исключение из анализа пациентов с нарушением ритма сердца, а также принимающих лекарственные средства, оказывающие влияние на ВСР [13, 20]. Между тем среди пациентов с ИМ и ПНМК достаточно большую группу составляют лица с аритмиями. Исследование прогностических параметров ВСР, влияющих на исход острого нарушения мозгового кровообращения при сопутствующей мерцательной аритмии в данной группе проводилось ранее

только у лиц с ИМ [21]. Было показано, что для таких пациентов маркером неблагоприятного исхода является минимальная длительность интервала RR, медианы и моды [21].

Учитывая выявленные нами ранее закономерности распределения параметров вегетативного статуса у пациентов с различными формами острой ишемии головного мозга без сопутствующих нарушений сердечного ритма [7, 11], представляется важным вопрос: имеют ли место подобные закономерности при наличии сердечных аритмий в группах ПНМК и ИМ?

Цель работы

Провести сравнительный анализ параметров ВНС у пациентов с ишемическими повреждениями головного мозга, возникшем на фоне фибрилляции предсердий.

Материалы и методы

Исследование было проведено на базе I неврологического отделения учреждения «Гомельский областной клинический госпиталь инвалидов Отечественной войны» в период 2013–2017 гг. Дизайн исследования — проспективное, когортное. В программу включено 28 пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения: 19 — с ТИА (31 женщина и 20 мужчин, средний возраст 72 (62,5; 78) года, 9 — с ЛИ (5 женщин и 4 мужчин; средний возраст 62 (56; 73) года). В контрольную группу определено 10 волонтеров (6 женщин и 4 мужчин в возрасте $56,5 \pm 5,4$ года). Пациенты с ТИА и ЛИ во время пребывания в неврологическом стационаре проходили стандартизированное клиническое обследование в соответствии с действующими протоколами диагностики и лечения неврологических заболеваний Республики Беларусь [22]. Исследование одобрено Советом по этике УО «Гомельский государственный медицинский университет» и поддержано грантом Президента Республики Беларусь в науке за 2017 г. От всех участников было получено информированное согласие.

Тяжесть клинических проявлений инсульта у лиц с ЛИ оценивалась с помощью шкалы Американских национальных институтов здоровья (USA) (NIHSS). Согласно ей выраженность очаговых проявлений в 1-е сутки ЛИ составляла 5 (2,5; 6,5) баллов; на 10–12-е сутки — 0 (0; 1) баллов. Сопутствующие заболевания в данной группе были представлены артериальной гипертензией (6 человек), ишемической болезнью сердца в сочетании с нарушениями ритма сердца (9 человек).

Пациенты с проходящим неврологическим дефицитом, возникшим на фоне фибрилляции предсердий (ТИА), предъявляли следующие жалобы: на нарушение движений в конечностях (53 %, 10 человек), онемение в них (53 %, 10 человек), нарушение речи (47 %, 9 человек), головную боль (37 %, 7 человек), головокружение (26 %, 5 человек). При проведении первичного

неврологического осмотра объективно определялись: право- или левосторонний гемипарез (100 %, 19 человек), анизорефлексия (89 %, 17 человек), наличие одностороннего симптома Бабинского (74 %, 14 человек), изменения речи (26 %, 5 человек), стато-кинетические нарушения (63 %, 12 человек), снижение чувствительности в одной половине тела (26 %, 5 человек). Прогноз повторного острого нарушения мозгового кровообращения у лиц с ТИА объективизировали посредством определения балла по шкале 90-дневного риска ИМ (ABCD²). Общая оценка в группе ТИА в сочетании с фибрилляцией предсердий составила 5 (5; 6) баллов и соответствовала высокой вероятности повторного ишемического события, что отдалось от определенной ранее медианы по группе ТИА без нарушения сердечного ритма — 4 (3; 6) балла, $p = 0,017$. Среди сопутствующих заболеваний у пациентов с ТИА наиболее часто встречались артериальная гипертензия (74 %, 14 человек), ишемическая болезнь сердца в сочетании с фибрилляцией предсердий (100 %, 19 человек).

У лиц контрольной группы на момент обследования признаков соматической патологии выявлено не было.

Для оценки параметров ВНС поступившим в инсультное отделение пациентам в 1–2-е сутки от начала острого нарушения мозгового кровообращения выполнялся анализ параметров ВСР с помощью проведения 5-минутной длительности электрокардиографического исследования на программно-аппаратном электрокардиографическом комплексе «FUCUDA Kardio-MAX-7202» с функцией оценки показателей RR-тренда и полуавтоматической обработкой результатов. Исследование выполнялось в положении пациента «лежа на спине», в состоянии бодрствования, спустя 1,5–2 часа после приема пищи или натошак [11, 20, 23]. Во время процедуры осуществлялась запись кардиоциклов во втором стандартном отведении в течение 5 минут [11, 20, 23]. Артефакты, обусловленные движением пациентов, и единичные экстрасистолы исключались автоматически. Вегетативная обеспеченность стрессовых ситуаций оценивалась путем выполнения пассивной ортостатической пробы, проводимой путем подъема кушетки или изголовья функциональной койки на 60° [11, 20], после чего повторно осуществлялась 5-минутная регистрация RR-тренда.

Повторное исследование ВСР пациентам с ЛИ и ТИА выполнялось спустя 10–12 суток, на момент выписки из неврологического стационара. Волонтерам контрольной группы оценка показателей ВСР проводилась однократно, при тех же условиях, в кабинете электрокардиографического исследования.

На базе 5-минутного электрокардиографического мониторинга определялись линейные параметры ВСР [11, 20, 23]:

— среднеквадратичное отклонение последовательных RR-интервалов (SDNN), мс — показатель суммарного эффекта вегетативной регуляции, оценивает тонус ВНС в целом и определяет суммарное влияние на пейсмекер сердечного ритма центральных и периферических звеньев ВНС. Снижение SDNN указывает на рост влияния симпатического отдела ВНС и подавление активности парасимпатического;

— процент количества пар последовательных RR-интервалов, различающихся более чем на 50 мс за период записи (pNN50), % — представляет степень превышения деятельности парасимпатического отдела ВНС над симпатическим;

— мода длительности RR-интервалов (M_o), мс — наиболее часто встречающееся значение длительности RR-интервалов, отражающее уровень гуморальных влияний на функцию ВНС;

— амплитуда моды (AM_o), % — доля RR-интервалов анализируемого временного ряда, соответствующих значению моды. Представляет собой показатель выраженности деятельности симпатического отдела ВНС. Повышение значения AM_o свидетельствует о нарастании ригидности сердечного ритма и расценивается как неблагоприятная ситуация;

— вариационный размах (ΔX), мс — разность между максимальной и минимальной длительностью RR-интервала. ΔX отражает активность парасимпатического звена ВНС.

На основании определенных параметров вычислялся индекс напряжения (ИН) по формуле:

$$ИН = AM_o / 2 \Delta X \times M_o, \quad (1)$$

где: ИН — индекс напряжения;

AM_o — амплитуда моды;

ΔX — вариационный размах;

M_o — мода.

ИН характеризует степень напряжения регуляторных систем и указывает на централизацию управления сердечным ритмом. Увеличение ИН указывает на преобладание активности симпатического звена ВНС над парасимпатическим звеном [20].

Вегетативная реактивность в ответ на проведение ортостатической пробы оценивалась с помощью вычисления коэффициента реактивности (kR) согласно формуле 2:

$$kR = ИН_2 / ИН_1, \quad (2)$$

где: $ИН_2$ — индекс напряжения, определенный после проведения нагрузочного тестирования;

$ИН_1$ — индекс напряжения в покое.

Качественная характеристика вегетативного статуса и вегетативной реактивности определялась исходя из значений ИН, определенного в покое, и kR согласно таблице 1 [23].

Таблица 1 — Вегетативный тонус и вегетативная реактивность

Исходный ИН	Вегетативная реактивность		
	нормальная	гиперсимпатикотоническая	асимпатикотоническая
$ИН_1 < 30$ (ваготония)	1,1–3,0	> 3,0	< 1,1
$ИН_1$ — 30–60 (эйтония)	1,0–2,5	> 2,5	< 1,0
$ИН_1$ — 60–90 (эйтония)	0,9–1,8	> 1,8	< 0,9
$ИН_1$ — 90–160 (симпатикотония)	0,7–1,5	> 1,5	< 0,7
$ИН_1 > 160$ (гиперсимпатикотония)	0,5–1,2	> 1,2	< 0,5

Статистический анализ выполнен с использованием пакета программ «Statistica», 7.0. Данные ВСР представлены в виде медианы и верхней-нижней квартилей: Me (LQ; UQ). Различия в значении количественных признаков в трех независимых группах определялись с использованием непараметрического многомерного критерия Крускаллы-Уоллиса. Для уточнения взаимоотношения параметров ВСР дополнительно применялся линейный регрессионный анализ с использованием пакета Фридман ANOVA. Корреляционный анализ проводили с применением непараметрического критерия Спирмена. Наличие прогностической значимости уточняли методом логистического нелинейного регрессионного анализа. Изображения построены с помощью встроенного графического модуля программы «Statistica», 7.0.

Результаты и обсуждение

Сформированные группы пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения, возникшим на фоне нарушения сердечного ритма, имели особенности вегетативного статуса при сравнении с контрольной группой, состоящие в четверо большей выраженности ($SDNN_1$, $p = 0,05$) при ТИА, что указывало на преобладание вклада в деятельность ВНС парасимпатического отдела [20] (таблица 2).

Выявленная особенность сохранялась и после проведения ортостатической пробы ($SDNN_2$, $p = 0,036$). В то же время у пациентов с ЛИ имела место только тенденция к некоторому превышению контрольных цифр $SDNN_1$ ($p = 0,08$). Повышение активности парасимпатического звена ВНС отражалась и в больших значениях парасимпатического индекса ΔX_2

($p < 0,001$), определенного после нагрузочного тестирования. Более значимым оказалось влияние парасимпатического звена ВНС и при

сравнении группы ТИА с когортой пациентов с ЛИ, определяемое в покое ($pNN50_1$, $p = 0,046$) и после ортостаза ($pNN50_2$, $p = 0,008$).

Таблица 2 — Параметры ВСР у пациентов с ТИА в различных бассейнах

Показатель	Группа		
	ТИА	ЛИ	Контроль
	Med (LQ; UQ)	Med (LQ; UQ)	Med (LQ; UQ)
SDNN ₁ , мс	112 (40,5; 159)*	36 (13,5; 63,5)**	33 (31; 36)
SDNN ₂ , мс	119 (82; 122)*	47 (36; 58)	34,5 (29; 55,5)
pNN50 ₁ , %	18,7 (4,4; 21,7) ⁺	3,4 (1,6; 8,4)	4 (3,3; 5,1)
pNN50 ₂ , %	19,1 (7,9; 37,5) ⁺	7 (4,3; 9,6)	5,3 (3,5; 7,4)
Mo ₁ , мс	0,79 (0,62; 1)	0,82 (0,68; 1)	0,91 (0,82; 0,91)
Mo ₂ , мс	0,65 (0,63; 0,66) ⁺	0,72 (0,6; 0,84)	0,81 (0,8; 0,84)
AMo ₁ , %	10,8 (7,5; 16,3)	18,5 (12,5; 28,3)	15,1 (13,7; 18,5)
AMo ₂ , %	10,5 (7,5; 12,5)	17,5 (12; 23)	17,1 (12,5; 18,5)
ΔX_1 , мс	0,53 (0,3; 0,83)	0,17 (0,07; 0,54)	0,17 (0,17; 0,24)
ΔX_2 , мс	0,54 (0,41; 0,66)*	0,6 (0,62; 0,64)	0,19 (0,16; 0,19)
ИН ₁	19 (7,9; 37,5)**	104,6 (28,1; 245,1)	50,7 (28,9; 112,7)
ИН ₂	22,3 (10,5; 23,3)	23,3 (22; 28,7)	70 (37,7; 70,9)
kR	1 (0,93; 1,04)	0,12 (0,11; 0,21)	1,12 (0,65; 1,22)

* — $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе; ⁺ — $p < 0,05$ по отношению к группе ЛИ.

Кроме того, еще одним различием между группами с преходящей ишемией головного мозга и ЛИ являлось большее влияние гуморального компонента регуляции функционирования ВНС (Mo₂, $p = 0,04$) у последних при проведении стресс-теста. Среди пациентов с ТИА преобладали лица с ваготоническим типом вегетативного тонуса (58 %, 11 человек) и асимпатикотоническим типом вегетативной реактивности (63 %, 12 человек). Такое распределение могло быть связано с хаотичностью распределения RR-интервалов при электрокардиографическом мониторинговании, однако, учитывая выявленные ранее закономерности, могло указывать на особенности патогенеза и определять более неблагоприятный прогноз последующих ишемических событий. Подобные исследования проводились ранее у пациентов с ишемической болезнью сердца с наличием фибрилляции предсердий [16]. При этом выраженная ригидность сердечного ритма с преобладанием симпатикотонии оказывало негативное влияние на прогноз последующих острых нарушений мозгового кровообращения [15, 16]. Что касается группы ТИА с нарушением сердечного ритма, то здесь, напротив, было зарегистрировано существенное снижение вариабельности сердечного ритма (таблица 2), чего в случае ЛИ уже не наблюдалось. Вероятно, выявленный феномен может иметь саногенетическое значение для пациентов с ТИА, возникшей на фоне фибрилляции предсердий.

Вегетативный тонус в группе лиц с ЛИ на фоне нарушений сердечного ритма распре-

дился равномерно: по 3 человека с ваготонией, эйтоническим тонусом ВНС в покое и симпатикотонией. В отношении реактивности ВНС на проведение ортостатической пробы преобладали пациенты с асимпатикотоническим типом вегетативной реактивности (7 человек).

ИН у пациентов с ТИА в покое, в противовес описанной нами ранее симпатикотонии в группе лиц с ПНМК, не имевших нарушений сердечного ритма [11], был наиболее низким из всех сравниваемых групп и имел тенденцию к отличию от контрольных значений (ИН₁, $p = 0,082$).

Подводя итог выявленным изменениям, можно отметить преобладание парасимпатического отдела ВНС у пациентов с ТИА, возникшей на фоне фибрилляции предсердий. Это отличие имело место не только в отношении практически здоровых лиц, но и определяло специфические черты патогенеза преходящей ишемии головного мозга при сравнении с группой ИМ. Сама группа ЛИ различий с контролем не имела.

При проведении корреляционного анализа клинических проявлений ТИА и параметров ВСР в 1–2-е сутки после перенесенного ПНМК выявлена положительная зависимость между общим уровнем функционирования ВНС (SDNN₁) и асимметрией оскала ($r = 0,57$; $p = 0,02$), а также парасимпатическим индексом ($pNN50_1$) и тем же симптомом ($r = 0,6$; $p = 0,02$). Напротив, повышение ИН сочеталось с менее выраженной асимметрией лица (ИН₁, $r = -0,59$; $p = 0,021$). В свою очередь парасимпатический параметр ΔX_1 в покое отрицательно коррелировал с нарушениями чувствительности при поступлении ($r = -0,76$;

$p = 0,03$) и выраженностью вестибуло-атактического синдрома ($r = -0,59$; $p = 0,032$), однако имел положительное влияние на появление асимметрии лица при поступлении пациентов в стационар ($r = 0,59$; $p = 0,021$). Таким образом, выявленные корреляционные связи могли трактоваться как неоднозначные и указывали не позитивную роль повышения активности симпатического отдела ВНС в группе ТИА.

Выявление закономерностей в клинико-вегетативных соотношениях у пациентов с ЛИ в сочетании с фибрилляцией предсердий выявило несколько иные закономерности. Так, была отмечена тенденция к отрицательному влиянию на выраженность неврологического дефицита (NIHSS₁) при поступлении оценки общего функционирования ВНС (SDNN₁ $r = 0,74$; $p = 0,09$) и выраженности активности парасимпатического звена ВНС (pNN50₁, $r = 0,75$; $p = 0,08$), что указывало на неблагоприятное влияние повышения вклада парасимпатикотонии в процесс регуляции ишемии головного мозга. При этом также благоприятное влияние на выраженность анизорефлексии глубоких рефлексов при поступлении оказывал показатель влияния гуморальной регуляции деятельности ВНС, для которого определена высокая отрицательная связь с клиническими проявлениями (Mo₁, $r = -0,8$; $p = 0,034$). Данное обстоятельство может быть обусловлено определенным нами ра-

нее повышением активности тиреоидных гормонов [8]. Под их влиянием повышается активность симпатического отдела ВНС и уменьшается выраженность аутоиммунного компонента воспалительного процесса [10], что могло и объяснять выявленные закономерности.

Учитывая ранее выявленные саногенетические черты ПНМК при определении соотношения симпатического и парасимпатического отделов [11], далее нами был проведен линейный регрессионный анализ зависимостей прямого симпатического индекса (AMo) от показателя гуморальной регуляции деятельности ВНС (Mo) и парасимпатического показателя (ΔX) от Mo (рисунки 1, 2).

Как указывалось нами ранее, отличительной особенностью вегетативного статуса у пациентов с быстрой редуцией неврологического дефицита является отрицательная зависимость параметров симпатического отдела ВНС от Mo [24].

На приведенной диаграмме (рисунок 2) результирующая соотношения имеет практически горизонтальный ход с некоторым недостоверным наклоном влево. Диаграмма влияния гуморального компонента деятельности ВНС на парасимпатический отдел, напротив, имела сходное с общей группой ТИА [24] направление.

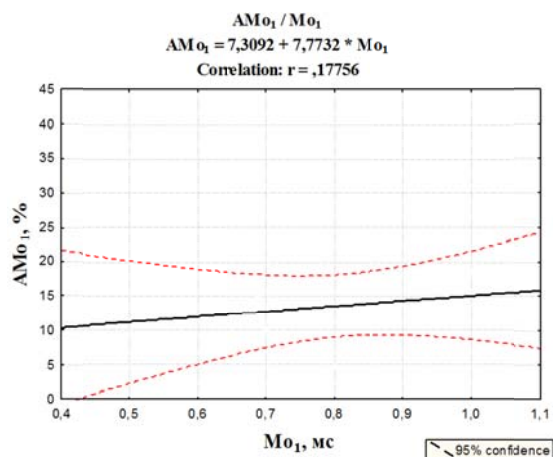


Рисунок 1 — Соотношение параметров симпатического отдела ВНС (AMo₁) от показателя гуморальной регуляции деятельности ВНС (Mo₁) у пациентов с ТИА на 1–2-е сутки

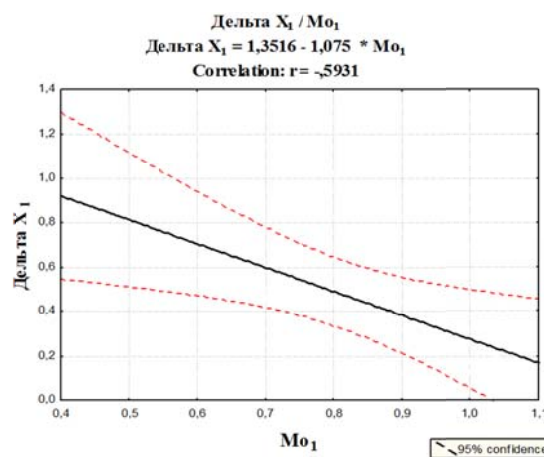


Рисунок 2 — Соотношение параметров симпатического отдела ВНС (ΔX_1) от показателя гуморальной регуляции деятельности ВНС (Mo₁) у пациентов с ТИА на 1–2-е сутки

Как видно на представленной диаграмме, несмотря на преобладание у пациентов с ТИА, произошедшей на фоне фибрилляции предсердий, активности парасимпатического звена в покое, зависимость этого параметра от гуморальных влияний имела выраженный наклон результирующей прямой вправо ($p = 0,015$). Подобное расположение линейной зависимости указывало на сохранность саногенетического резерва деятельности ВНС, состоящего в

возможности нарастания его влияния при возникновении стрессовой ситуации, также у пациентов с нарушением сердечного ритма. Отсутствие же отрицательного влияния на симпатический отдел ВНС повышенного гуморального фона [8] при ТИА, вероятно, и определяло более неблагоприятный прогноз возникновения ИМ в краткосрочном прогнозе согласно рассчитанному на основании существующих факторов риска и длительности

существования неврологического дефицита баллу шкалы ABCD².

В группе пациентов с ЛИ, возникшим на фоне мерцательной аритмии, все вышеупомянутые закономерности в виде отрицательной зависимости симпатического отдела ВНС от гуморальной регуляции деятельности ВНС терялись ($p > 0,05$) (рисунки 3, 4).

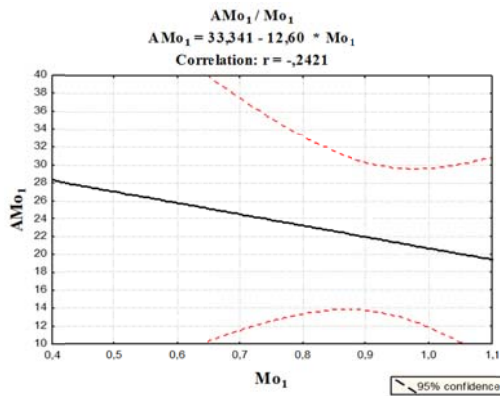


Рисунок 3 — Соотношение параметров симпатического отдела ВНС (AMo_1) от показателя гуморальной регуляции деятельности ВНС (Mo_1) у пациентов с ЛИ на 1–2-е сутки

Также достоверных закономерностей влияния гормонального компонента на функционирование ВНС определено не было.

После проведения ортостатической пробы все вышеуказанные закономерности в обеих группах пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения нивелировались.

С прогнозом последующего возникновения повторного острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов, перенесших ТИА на фоне нарушения сердечного ритма, ни один из вышеуказанных параметров ВСП связан не был. Как указывалось нами ранее, этот факт может объясняться подвижностью состояния ВНС и максимальной важностью его включения на первом этапе ишемии головного мозга. Корреляционная зависимость тяжести течения атеротромботического варианта ИМ от нарастания активности симпатического звена ВНС, описанная в литературных источниках [21], могла объясняться, по нашему мнению, нарастанием вторичного воспалительного процесса, развивающегося вследствие большого объема ишемизированной ткани. Однако в данном случае прогноз строился в отношении единичного текущего события и его возможных исходов, а не повторения сосудистой мозговой катастрофы после окончания клинического эпизода.

Построение логистической регрессии влияния отдельных показателей ВСП на реализацию той или иной формы ишемии головного мозга (ТИА или ЛИ) на фоне сопутствующих нарушений сердечного ритма выявило влияние

Угол наклона результирующей, определяющий влияние на симпатический отдел ВНС нарастания значений Mo , был незначительно открыт влево, однако достоверных взаимоотношений определено не было.

Подобным же образом расположилась результирующая для гуморального влияния на парасимпатический отдел ВНС (рисунки 3, 4).

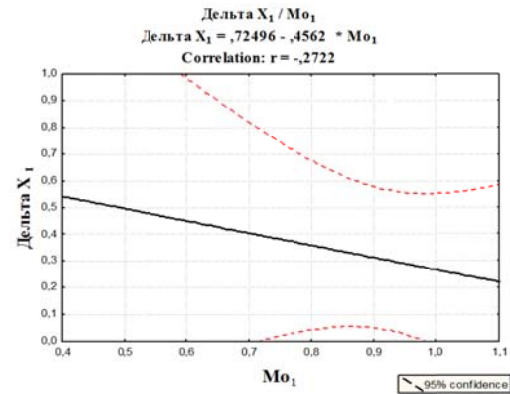


Рисунок 4 — Соотношение параметров симпатического отдела ВНС (ΔX_1) от показателя гуморальной регуляции деятельности ВНС (Mo_1) у пациентов с ЛИ на 1–2-е сутки

на этот процесс парасимпатических параметров: $pNN50_2$, определенного после выполнения ортостатической пробы ($OR = 1,09$; $\chi^2 = 2,7$, $p = 0,09$) $p = 0,046$) и ΔX_2 ($OR = 131,6$; $\chi^2 = 4,7$, $p = 0,031$), зафиксированного при тех же условиях. Как и в случае групп лиц с ТИА, ЦГК и ЛИ без нарушений ритма сердца [24], у этих пациентов повышение активности парасимпатического звена ВНС после нагрузочной пробы являлось показателем более благоприятного течения ишемии головного мозга и было протективно в отношении формирования очага некротических изменений.

Заключение

Таким образом, в результате проведенного анализа состояния вегетативного статуса у пациентов, перенесших ТИА или ЛИ на фоне фибрилляции предсердий, были выявлены важные особенности патогенеза, объясняющие более неблагоприятный прогноз в отношении повторного ИМ у таких пациентов.

Так, в группе пациентов с ТИА имело место существенное повышение активности парасимпатического звена ВНС при сравнении с контрольной группой и группой лиц с ЛИ, что отличало эту категорию пациентов от лиц с ПНМК без сопутствующей фибрилляции предсердий. Повышение ИН в группе ТИА с нарушением сердечного ритма коррелировало с меньшей выраженностью клинических проявлений. Полученные данные соотносились с выявленными ранее саногенетическими особенностями групп ПНМК, состоящими в преобладании активности симпатического отдела ВНС на 1–2-е сутки возникновения ишемии головного мозга.

Также были продемонстрированы определенные черты реагирования параметров ВНС у лиц с ТИА с сопутствующей фибрилляцией предсердия в ответ на стрессовую ситуацию, состоящие в отрицательной зависимости активности парасимпатического отдела ВНС от гуморального компонента деятельности ВНС. Подобные изменения в группе ПНМК с синусовым ритмом трактовались нами как саногенетический компонент [24] и обуславливали, по нашему мнению, смещение индекса вегетативного равновесия в сторону преобладания симпатикотонии. Несмотря на преобладающий парасимпатикотонический тонус в статусе ВНС в группе ПНМК, возникшего на фоне мерцательной аритмии, сохранность отрицательной зависимости автономного контура ВНС от гуморального влияния была сохранена в этой группе и определяла отсутствие очага некроза в головном мозге.

Полученные данные подтверждались результатами нелинейного регрессионного анализа, согласно которому повышение тонуса парасимпатического отдела ВНС влияло на более благоприятный исход острой ишемии головного мозга сосудистого генеза.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Stroke incidence and mortality trends in US communities, 1987 to 2011 // S. Koton [et al.] // JAMA. — 2014. — Vol. 312, № 3. — P. 259–268.
2. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / E. C. Jauch [et al.] // Stroke. — 2013. — Vol. 44, Iss. 3. — P. 870–947.
3. Guidelines for the early management of stroke patients / C. Edward [et al.] // Stroke. — 2013. — Vol. 44, № 3. — P. 870–947.
4. Heart and Stroke Foundation of Canada Canadian Stroke Best Practices Advisory Committee. Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Acute inpatient stroke care guidelines, update 2015 / L. K. Casaubon [et al.] // Int J Stroke. — 2016. — Vol. 11, Iss. 2. — P. 239–252.
5. Стаховская, Л. В. Транзиторные ишемические атаки / Л. В. Стаховская; под ред. Л. В. Стаховской. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. — 224 с.
6. Лихачёв, С. А. Транзиторные ишемические атаки: этиология, патогенез, классификация, клиника, диагностика / С. А. Лихачев, А. В. Астапенко, Н. Н. Белявский // Мед. новости. — 2003. — № 10. — С. 31–37.
7. Зависимость вегетативного статуса от тяжести ишемического поражения головного мозга / Н. В. Галиновская [и др.] // Пробл. здоровья и экологии. — 2012. — № 1 (31). — С. 92–97.
8. Thyroid hormone status in stroke and transient ischemic attack patients / N. V. Halinowskaya [et al.] // Neurologijos seminarai. — 2015. — Vol. 19, № 65. — P. 207–209.
9. Parameters of systemic inflammatory response in patients with passing infringements of brain blood circulation / N. V. Halinowskaya [et al.] // British J. Med. and Med. Research. — 2016. — Vol. 15, № 1. — P. 1–10.
10. Пути взаимодействия нервной, эндокринной и иммунной систем в регуляции функций организма / Н. В. Казаков [и др.] // Арх. клин. и эксперим. медицины. — 2004. — Т. 13, № 1/2. — С. 3–10.
11. Галиновская, Н. В. Психовегетативный статус при ишемических повреждениях головного мозга / Н. В. Галиновская, Н. Н. Усова, Л. А. Лемешков; Гомел. гос. мед. ун-т. — Гомель: Изд-во ГомГМУ, 2015. — 228 с.
12. Самохвалова, Е. В. Вариабельность ритма сердца в динамике острого периода ишемического инсульта и характер церебрального поражения / Е. В. Самохвалова, А. В. Фоякин, Л. А. Гераскина // Кардиоваск. терапия и профилактика. — 2004. — № 4 (4). — С. 338.
13. Вейн, А. М. Вегето-сосудистая дистония / А. М. Вейн. — М.: Мед-на, 2005. — 580 с.
14. Bolis, L. Handbook of the Autonomic Nervous System in Health and Disease / L. Bolis, J. Licinio, S. Govoni. — New York: Dekker, 2003. — 667 с.
15. Заремба-Федчишин, О. В. Вариабельність серцевого ритму та окисно-відновний метаболізм у хворих на стабільну стенокардію, поздану з гормональним дисбалансом, і методи їх корекції: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.11 / О. В. Заремба-Федчишин; Івано-Франк. держ. мед. ун-т. — Івано-Франк., 2006. — 19 с.
16. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association / T. A. Pearson [et al.] // Circulation. — 2003. — Vol. 107, № 3. — P. 499–511.
17. Kurata, C. Improvement of cardiac sympathetic innervation by renal transplantation / C. Kurata, A. Uehara, A. Ishikawa // J. of Nuclear Med. — 2004. — Vol. 45, № 7. — P. 1114–1120.
18. Autonomic dysfunction assessed by EZSCAN and subclinical atherosclerosis / J. Sun [et al.] // J. Diabetes. — 2014. — Vol. 6, № 5. — P. 409–416.
19. Взаимосвязь вариабельности артериального давления, синусового ритма сердца и структурно-функциональных характеристик миокарда левого желудочка у больных артериальной гипертензией пожилого и старческого возраста / В. П. Носов [и др.] // Клин. медицина. — 2004. — № 9. — С. 20–24.
20. Баевский Р. М. Анализ вариабельности сердечного ритма в космической медицине / Р. М. Баевский // Физиология человека. — 2002. — Т. 28, № 2. — С. 70–82.
21. Энтропия сердечного ритма — предиктор функционального исхода парциального инфаркта мозга в бассейне сонных артерий у пациентов с фибрилляцией предсердий / И. А. Гончар [и др.] // Мед. новости. — 2015. — № 1. — С. 41–46.
22. Клинические протоколы диагностики и лечения больных с патологией нервной системы // Здравоохранение. — 2009. — № 4. — С. 62–74.
23. Жемайтите, Д. И. Анализ сердечного ритма / Д. И. Жемайтите, Л. Телькнис. — Вильнюс, 1992. — 130 с.
24. Галиновская, Н. В. Преходящие нарушения мозгового кровообращения: клиничко-патогенетические особенности: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.01.11 / Н. В. Галиновская. — УО «Гомельск. гос. мед. ун-т». — Минск, 2017. — 49 с.

Поступила 21.02.2018

УДК 616.23-002.193:575.113

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ MDR1, ADRB2 И IL-13 С РАЗВИТИЕМ РЕЗИСТЕНТНОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Е. В. Воронаев¹, Д. Ю. Рузанов¹, О. В. Осипкина¹,
В. А. Штанзе¹, Т. В. Переволоцкая², А. Н. Переволоцкий², А. С. Шафорост¹

¹Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»,
г. Гомель, Республика Беларусь

²Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Всероссийский научно-исследовательский институт радиологии и агроэкологии»,
г. Обнинск, Российская Федерация

Цель: оценка вклада генетических детерминант в формирование патогенетических и клинических фенотипов бронхиальной астмы, а также их ассоциация с ответом на терапию.

Материалы и методы. Полимеразная цепная реакция, рестрикторный анализ, электрофоретическая детекция, анализ анамнеза и клинических данных, статистический метод.