

УДК [612.018 : 547.978.4 : 616.831 - 005.1 / .4] : 616 - 037

Нечипуренко Н.И., Гончар И.А.

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии Министерства здравоохранения Республики Беларусь, Минск, Беларусь

Nichipurenko N., Gontschar I.

Republican Scientific and Practical Centre for Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Катехоламины крови - прогностический критерий исхода парциального ишемического инсульта в бассейне сонных артерий

Резюме

Целью работы явилось исследование уровня метанефрина и норметанефрина в крови пациентов с парциальным инфарктом головного мозга (ИГМ) в бассейне сонных артерий при фибрилляции предсердий (ФП), а также анализ взаимосвязи содержания катехоламинов с выраженностью неврологической симптоматики и прогнозом инсульта.

В проспективное когортное исследование включены 124 пациента с острым ИГМ. Группу контроля составили 13 добровольцев без острых цереброваскулярных и сердечно-сосудистых заболеваний.

В 1-е сутки госпитализации пациентов с ИГМ уровень метанефрина составил 26,7 {17,0; 55,8} нг/л, на 10-е сутки - 29,6 {18,5; 50,7} нг/л ($p = 0,158$). Содержание норметанефрина возрастало соответственно с 66,3 {48,6; 100,6} до 74,4 {43,1; 108,1} нг/л ($p = 0,043$).

У пациентов с частичным ИГМ в каротидном бассейне (ЧИКБ) при ФП ($n = 24$) обнаружена статистически значимую взаимосвязь содержания метанефрина в 1-е сутки обследования с выраженностью неврологических симптомов инсульта при выписке из стационара: $p = 0,028$. Среди пациентов с высоким уровнем метанефрина в 1-е сутки неврологические нарушения, превышающие 6 баллов по шкале инсульта Национальных институтов здравоохранения по окончании лечения, выявлены в 33,3% случаев, в то время как среди пациентов с низким содержанием катехоламина пациентов с умеренным или грубым неврологическим дефицитом не было вообще ($p = 0,028$).

Аналогичная закономерность отмечена и в отношении уровня метанефрина на 10-е сутки лечения и высокой степенью функциональных нарушений при выписке. На 10-е сутки обследования пациентов с ЧИКБ высокая концентрация метанефрина в крови была сопряжена с грубым функциональным дефицитом, невозможностью самостоятельного передвижения, потребностью в постоянном постороннем уходе в 33,3% наблюдений. При низком же уровне метанефрина тяжелая функциональная недостаточность, превышающая 4 балла модифицированной шкалы Рэнкина, не наблюдалась ($p = 0,021$).

У пациентов с ЧИКБ при ФП уровень метанефрина в 1-е сутки, а также содержание норметанефрина в 1-е и на 10-е сутки госпитализации превышали аналогичные показатели здоровых лиц. Выявлено наличие статистически значимых взаимосвязей содержания метаболитов катехоламинов в крови пациентов с выраженностью постинсультной инвалидизации и неудовлетворительным функциональным исходом стационарного этапа лечения.

Catecholamines blood levels as a prognostic criteria for Partial Anterior Circulation Syndrome outcome measure

Resume

The objective of the work was to study the levels of metanephrine and normetanephrine in the blood of patients with Partial Anterior Circulation Syndrome (PACS) in atrial fibrillation (AF), as well as analysis of the relationship between catecholamine levels with the severity of neurological symptoms and with the prognosis of stroke.

Prospective cohort study included 124 patients with acute ischemic stroke (IS). Control group consisted of 13 volunteers without acute cerebrovascular and cardiovascular diseases.

In the 1st day of hospitalization of patients with IS metanephrine level was 26.7 {17.0; 55.8} ng / L, on the 10th day - 29.6 {18.5; 50.7} ng / L ($p = 0.158$). Level of normetanephrine increased respectively from 66.3 {48.6; 100.6} to 43.1 {74.4; 108.1} ng / L ($p = 0.043$).

In patients with Partial Anterior Circulation Syndrome (PACS) in AF ($n = 24$) statistically significant relationship was found between the metanephrine level in the 1st day and the severity of neurological symptoms of stroke at hospital discharge; $p = 0.028$. Among patients with high levels of metanephrine in the 1st day, neurological deficit > 6 points of National Institutes of Health stroke scale was identified in 33.3% of cases at the end of treatment, whereas among patients with a low level of catecholamine there were no patients with moderate or severe neurological deficit ($p = 0.028$).

A similar pattern was found also relating to the level of metanephrine on the 10th day of treatment, and a high degree of functional impairment at discharge. On the 10th day of examination of patients with PACS high concentration of metanephrine in blood was associated with severe functional deficits, inability of self-movement, the need for continuous care in 33.3% of cases. Severe functional impairment with more than 4 points of the modified Rankin scale was not observed in patients with low level of metanephrine ($p = 0.021$).

In patients with PACS in AF metanephrine levels in the 1st day, as well as the concentration of normetanephrine in the 1st and 10th day of hospitalization exceeds similar indicators of healthy individuals. Statistically significant correlation was found between catecholamine metabolite levels in the blood of the patients and the degree of post-stroke disability and poor functional outcome of inpatient treatment

ВВЕДЕНИЕ

В остром периоде инфаркта головного мозга (ИГМ) активация симпатической нервной системы была установлена в ряде исследований зарубежных и отечественных неврологов [2, 6, 10, 14, 18]. Повышение уровня симпатической модуляции при ИГМ проявляется изменением данных клинических вегетативных тестов, вариабельности сердечного ритма, уровня медиаторов симпато-адреналовой системы [4, 7]. Гиперэкспрессия катехоламинов считается причиной кардиальной дисфункции в остром периоде ишемического и геморрагического инсульта [8, 12, 26]. Лишь в единичных работах последних лет была предпринята попытка установить прогностическую значимость определения содержания в крови метанефрина и норметанефрина - неактивных метаболитов адреналина и норадреналина в остром периоде ИГМ [2, 5, 11, 23], в связи с чем и было проведено настоящее исследование.

ЦЕЛЬ

Целью работы явилось исследование уровня метанефрина и норметанефрина в крови пациентов с парциальным ИГМ в бассейне сонных артерий при фибрилляции предсердий (ФП), а также анализ взаимосвязи содержания катехоламинов с выраженностью неврологической симптоматики и прогнозом инсульта.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное когортное исследование включены 124 пациента в возрасте от 42 до 91 г. (средний возраст $71,7 \pm 10,7$ г.) с острым ИГМ давностью менее 48 ч, госпитализированные в неврологическое отделение №1 Больницы скорой медицинской помощи г. Минска. Группу контроля составили 13 добровольцев без острых цереброваскулярных и сердечно-сосудистых заболеваний в возрасте от 46 до 76 лет; средний возраст $66,9 \pm 9,7$ г. ($p = 0,059$).

В соответствии с критериями Оксфордского объединенного регистра инсульта [13] в зависимости от клинических проявлений ИГМ выделяли тотальный инсульт передней циркуляции, частичный (парциальный) инсульт в каротидном бассейне (ЧИКБ), лакунарный клинический синдром, инфаркт задней мозговой циркуляции. У каждого пациента собирали анамнез относительно факторов риска развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК).

В специально разработанной регистрационной форме указывали факторы риска инсульта, данные клинического и параклинического обследования. Тяжесть инсульта оценивали по шкале инсульта Национальных институтов здравоохранения (NIHSS) [1] на момент поступления в инсультное отделение и через 10-12 суток. Легкий неврологический дефицит соответствовал диапазону 0-6 баллов NIHSS, умеренный – 7-14 баллов, выраженный – 15-42 балла. В случае нарастания неврологической симптоматики на 2 и более балла шкалы NIHSS в первые 7 суток пребывания в стационаре течение заболевания расценивали как прогрессирующее. Выраженность вызванных инсультом функциональных нарушений оценивали с помощью модифицированной шкалы Рэнкина (МШР) [1]. На момент выписки из стационара (медиана 12 суток) под удовлетворительной степенью восстановления неврологических функций понимали 0-3 балла МШР, под неудовлетворительной - 4-6 баллов МШР.

Для выявления потенциальных механизмов развития инфаркта мозга всем пациентам выполняли компьютерную томографию головного мозга, дополняя ее при необходимости магнитно-резонансной томографией. Степень нарушения мозгового кровотока оценивали с помощью ультразвуковой дуплекснографии брахиоцефальных артерий и транскраниальной доплерографии. Для диагностики пароксизмальной или

постоянной форм ФП применяли анамнестические, клинические и электрокардиографические данные [3].

Протокол исследования одобрен этическим комитетом. Все участники или их представители дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Критерием исключения было проведение тромболитической терапии, наличие черепно-мозговых травм, воспалительных, демиелинизирующих заболеваний и опухолей центральной нервной системы.

В специально разработанной регистрационной форме указывали факторы риска инсульта, данные клинического обследования, общего и биохимического анализа крови, гемостазиограммы, электрокардиографии, рентгенографии легких, нейровизуализационных обследований. Пациентам назначали унифицированную антитромботическую, антигипертензивную, антиаритмическую, нейропротективную, симптоматическую терапию [2, 3].

Образцы венозной крови брали у пациентов с ИГМ в первые сутки пребывания в клинике. Использовали пластиковые пробирки, содержащие раствор цитрата натрия (38 г/л), в соотношении с кровью 1:9. Медиана времени от появления симптомов инсульта до взятия крови для определения катехоламинов составила 22,8 {15,0; 25,0} ч. Образцы крови центрифугировали при 3000 об/мин в течение 15 мин, аликвоты замораживали и хранили при температуре -20°C до проведения анализа. Концентрацию метаболитов катехоламинов – метанефрина и норметанефрина в плазме определяли иммуноферментным способом с помощью коммерческих тест-систем «R&D Systems» (США).

При проведении статистического анализа в зависимости от соответствия количественных параметров нормальному закону распределения результаты представляли в виде: среднее значение \pm стандартное отклонение или медиана {нижний квартиль; верхний квартиль}. Статистическую значимость между группами оценивали: для 2-х подгрупп — с помощью критерия Манна-Уитни для данных с распределением, отличным от нормального, и *t*-критерия Стьюдента для данных с нормальным распределением. Для 3-х и более подгрупп пациентов с ИГМ использовали тест Крускала-Уоллиса для данных с распределением, отличным от нормального. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На первоначальном этапе исследования нами проведен анализ содержания катехоламинов в крови 124 пациентов с основными патогенетическими подтипами инфаркта мозга: тотальным инсультом в бассейне сонных артерий, ЧИКБ, лакунарным инсультом и ИГМ задней мозговой циркуляции. Определены медианные значения первого и третьего квартилей концентраций биомаркеров на 1-е и 10-е сутки обследования, представленные в таблице 1.

Таблица 1

Содержание катехоламинов в крови пациентов с ИГМ и в группе контроля

Показатели	ИГМ, 1-е сутки	ИГМ, 10-е сутки	Контроль	<i>p</i>
	1	2	3	
Метанефрин, нг/л	26,7 {17,0; 55,8} (n = 119)	29,6 {18,5; 50,7} (n = 118)	22,0 {9,6; 25,1} (n = 13)	$p_{1-3} = 0,053$ $p_{2-3} = 0,014$ $p_{1-2} = 0,158$
Норметанефрин, нг/л	68,0 {65,1; 95,2} (n = 124)	74,4 {43,1; 108,1} (n = 118)	41,6 {26,5; 53,9} (n = 13)	$p_{1-3} = 0,002$ $p_{2-3} = 0,001$

				$p1-2 = 0,043$
--	--	--	--	----------------

В 1-е сутки госпитализации пациентов с ИГМ уровень метанефрина составил 26,7 {17,0; 55,8} нг/л, на 10-е сутки - 29,6 {18,5; 50,7} нг/л ($p = 0,158$). Содержание катехоламина у 13 лиц контрольной группы было ниже, чем при ишемическом инсульте, и составляло 22,0 {9,6; 25,1} нг/л ($p = 0,053$ по сравнению с ИГМ в 1-е сутки и $p = 0,014$ по сравнению с ИГМ на 10-е сутки).

В дебюте острой мозговой катастрофы уровень норметанефрина составил 66,3 {48,6; 100,6} нг/л, а на 10-е сутки лечения данный показатель статистически значимо возростал до 74,4 {43,1; 108,1} нг/л ($p = 0,043$) (табл. 2).

Таблица 2

Содержание катехоламинов в крови пациентов с ЧИКБ при ФП и в группе контроля

Показатели	ИГМ, 1-е сутки	ИГМ, 10-е сутки	Контроль	<i>p</i>
	1	2	3	
Метанефрин, нг/л	27,0 {17,1; 52,3} (n = 24)	22,6 {18,0; 53,9} (n = 23)	22,0 {9,6; 25,1} (n = 13)	$p1-3 = 0,033$ $p2-3 = 0,179$ $p1-2 = 0,783$
Норметанефрин, нг/л	66,3 {48,6; 100,6} (n = 26)	77,6 {53,8; 102,4} (n = 24)	41,6 {26,5; 53,9} (n = 13)	$p1-3 < 0,001$ $p2-3 = 0,001$ $p1-2 = 0,391$

Содержание норметанефрина в контрольной группе (41,6 {26,5; 53,9} нг/л) достоверно отличалось от концентрации катехоламина у пациентов с ИГМ как в 1-е, так и на 10-е сутки госпитализации ($p = 0,002$ и $p = 0,001$ соответственно). Уровень метанефрина у пациентов с ИГМ был охарактеризован как низкий, если его значение не превышало медиану концентрации катехоламина (меньше или равно Q2) и как высокий, если он превышал медианное значение, принятое в качестве порогового за аналогичный период наблюдения (больше Q2).

На втором этапе исследования проведен анализ данных обследования 26 пациентов с парциальным инфарктом в каротидном бассейне, развившимся на фоне хронической или пароксизмальной ФП. Средний возраст пациентов с кардиоэмболическим ЧИКБ составил $75,2 \pm 8,9$ лет.

Содержание катехоламинов в крови пациентов с парциальным инсультом в бассейне сонных артерий при ФП и в группе контроля представлено в таблице 2. Динамика содержания метанефрина и норметанефрина у пациентов с ЧИКБ при ФП повторяет закономерности, выявленные при наблюдении группы пациентов с ИГМ в целом.

Выполнено сопоставление клинических характеристик и факторов риска инсульта пациентов с ЧИКБ при ФП, относящихся к группам низкого ($\leq Q2$) и высокого ($> Q2$) значений катехоламинов (табл. 3-6).

Как видно из таблицы 3, у пациентов с ЧИКБ при ФП содержание метанефрина в 1-е сутки обследования было статистически значимо взаимосвязано с выраженностью неврологических симптомов инсульта при выписке из стационара: $p = 0,028$ (табл. 3).

Таблица 3
Характеристики пациентов с ЧИКБ при ФП в зависимости от уровня метанефрина в крови в 1-е сутки госпитализации (n = 24)

Характеристики	Метанефрин $\leq Q2$ (n=12)	Метанефрин $> Q2$ (n=12)	<i>p</i>
Мужской пол, чел.	5 (41,7%)	3 (25,0%)	НЗ
ИГМ в правом КБА	3 (25,0%)	4 (33,3%)	НЗ
NIHSS > 6 баллов при выписке	0 (0%)	4 (33,3%)	0,028
МШР > 3 баллов при выписке	1 (8,3%)	5 (41,7%)	НЗ
Прогрессирующий инсульт	3 (25,0%)	3 (25,0%)	НЗ

Примечание. В таблицах 3-7 данные представлены в виде n (%). МШР — модифицированная Шкала Рэнкина; NIHSS — шкала инсульта Национальных институтов здравоохранения; НЗ — различия статистически незначимы.

Среди пациентов с высоким уровнем метанефрина в 1-е сутки неврологические нарушения, превышающие 6 баллов по шкале NIHSS по окончании лечения, выявлены в 33,3% случаев, в то время как среди пациентов с низким содержанием катехоламина пациентов с умеренным или грубым неврологическим дефицитом не было вообще ($p = 0,028$).

Аналогичная закономерность отмечена при установлении взаимосвязи между уровнем метанефрина на 10-е сутки лечения и выраженностью постинсультных инвалидизирующих нарушений при выписке (табл. 4).

Таблица 4
Характеристики пациентов с ЧИКБ при ФП в зависимости от уровня метанефрина в крови на 10-е сутки госпитализации (n = 23)

Характеристики	Метанефрин $\leq Q2$ (n=14)	Метанефрин $> Q2$ (n= 9)	<i>p</i>
Мужской пол, чел.	4 (28,6%)	4 (44,4%)	НЗ
ИГМ в правом КБА	5 (35,7%)	2 (22,2%)	НЗ
NIHSS > 6 баллов при выписке	1 (7,1%)	3 (33,3%)	НЗ
МШР > 4 баллов при выписке	0 (0%)	3 (33,3%)	0,021
Прогрессирующий инсульт	4 (28,6%)	2 (22,2%)	НЗ

На 10-е сутки обследования пациентов с ЧИКБ высокая концентрация метанефрина в крови ($> Q2$) была сопряжена с грубым функциональным дефицитом, невозможностью самостоятельного передвижения, потребностью в постоянном постороннем уходе в 33,3% наблюдений. При низком уровне метанефрина тяжелая функциональная недостаточность, превышающая 4 балла шкалы МШР, не наблюдалась ($p = 0,021$).

Концентрация норметанефрина как на 1-е, так и на 10-е сутки обследования не имела статистически значимых взаимосвязей с выраженностью неврологической симптоматики, функциональным дефицитом и прогрессирующим клиническим течением у пациентов с ЧИКБ при ФП (табл. 5, 6).

Таблица 5
Характеристики пациентов с ЧИКБ при ФП в зависимости от уровня норметанефрина в крови в 1-е сутки госпитализации (n = 26)

Характеристики	Норметанефрин ≤ Q2 (n=14)	Норметанефрин > Q2 (n=12)	<i>p</i>
Мужской пол, чел.	6 (42,9%)	5 (41,7%)	НЗ
ИГМ в правом КБА	3 (21,4%)	6 (50,0%)	НЗ
NIHSS > 6 баллов при выписке	2 (14,3%)	2 (16,7%)	НЗ
МШР > 3 баллов при выписке	3 (21,4%)	4 (33,3%)	НЗ
Прогрессирующий инсульт	4 (28,6%)	2 (16,7%)	НЗ

Таблица 6
Характеристики пациентов с ЧИКБ при ФП в зависимости от уровня норметанефрина в крови на 10-е сутки госпитализации (n = 24)

Характеристики	Норметанефрин ≤ Q2 (n=12)	Норметанефрин > Q2 (n=12)	<i>p</i>
Мужской пол, чел.	3 (25,0%)	7 (58,3%)	НЗ
ИГМ в правом КБА	3 (25,0%)	4 (33,3%)	НЗ
NIHSS > 6 баллов при выписке	1 (8,3%)	3 (25,0%)	НЗ
МШР > 3 баллов при выписке	2 (16,7%)	5 (41,7%)	НЗ
Прогрессирующий инсульт	3 (25,0%)	3 (25,0%)	НЗ

Выполнен подробный анализ взаимосвязей квартилей концентраций метаболитов катехоламинов с функциональным исходом инсульта (табл. 7).

Таблица 7
Содержание катехоламинов в крови пациентов с ЧИКБ при ФП и функциональный исход инсульта (n = 26)

Характеристики	МШР при выписке 4-6 баллов	МШР при выписке 0-3 балла	<i>p</i>
Метанефрин, 1-е сутки	Q1	1 (16,7%)	0,049
	Q2	0 (0%)	
	Q3	1 (16,7%)	
	Q4	4 (66,7%)	
Метанефрин, 10-е сутки	Q1	0 (0%)	0,033
	Q2	2 (28,6)	
	Q3	1 (14,3%)	
	Q4	4 (66,7%)	
Метанефрин, 1-е сутки	Q1-Q3	2 (33,3%)	0,006
	Q4	3 (66,7%)	
Норметанефрин, 1-е сутки	Q1-Q3	3 (42,9%)	0,035
	Q4	4 (57,1%)	

Норметанефрин, 10-е сутки Q1-Q3	3 (42,9%)	16 (94,1%)	0,005
	Q4	4 (57,1%)	

При выписке оценка по МШР от 0 до 3 баллов соответствовала удовлетворительному функциональному исходу с восстановлением способности пациента к самостоятельному передвижению по палате, в том числе и с применением специальных приспособлений. Оценка от 4 до 6 баллов МШР означала неудовлетворительный исход лечения: невозможность самостоятельно стоять и передвигаться (4 балла), потребность в постоянном постороннем уходе (5 баллов) или смерть во время стационарного лечения (6 баллов).

Проведен анализ частоты встречаемости уровней метанефрина в 1-е сутки, соответствующих первому, второму, третьему и четвертому квартилям концентраций биомаркера. При неудовлетворительном функциональном исходе ОНМК у пациентов с ЧИКБ статистически значимо преобладали высокие концентрации метанефрина, а при благоприятном результате лечения – низкие: $p = 0,049$ (табл. 7). Данные об уровне метанефрина на 10-е сутки инсульта также демонстрировали подобную закономерность: $p = 0,033$.

В ходе работы нами был сопоставлен функциональный исход инсульта с частотой встречаемости очень высоких значений метанефрина, соответствующих четвертому квартилю катехоламина (табл. 7). В группе пациентов с оценкой от нуля до 3 баллов МШР четвертый квартиль значения метанефрина в 1-е сутки обследования выявлен в 11,1% , а в группе лиц, имеющих оценку от 4 до 6 баллов МШР при выписке – в 66,7%; $p = 0,006$.

Уровни норметанефрина, соответствующие диапазону Q4 в 1-е и 10-е сутки лечения также были ассоциированы с плохим исходом лечения пациентов с ЧИКБ при ФП. Так, при хорошем функциональном исходе высокие концентрации норметанефрина были обнаружены в 15,8% случаев, при плохом – в 57,1%; $p = 0,035$. В группе пациентов с оценкой от нуля до 3 баллов шкалы МШР четвертый квартиль значения норметанефрина на 10-е сутки обследования выявлен в 5,9% наблюдений, а в группе лиц, имеющих оценку от 4 до 6 баллов МШР при выписке – в 57,1%; $p = 0,005$.

Таким образом, в результате клинико-лабораторного исследования пациентов с ИГМ определено, что уровень метанефрина и норметанефрина в остром периоде сосудистой мозговой катастрофы превышает аналогичные показатели здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу.

Установлено наличие статистически значимых взаимосвязей содержания метаболитов адреналина и норадреналина в крови пациентов с ЧИКБ при ФП с тяжестью неврологических нарушений, сведения о чем в ранее проведенных исследованиях отсутствовали. Высокое содержание метанефрина и норметанефрина в остром периоде инсульта ассоциировано с неудовлетворительным функциональным исходом стационарного этапа лечения и тяжестью клинических проявлений парциального кардиоэмболического ИГМ при ФП.

Неоднозначность и сложность интерпретации данных, полученных различными исследователями, явились основанием для проведения настоящей работы. Лишь в единичных публикациях последних лет авторы пытались установить прогностическую значимость определения содержания в крови метанефрина в остром периоде ИГМ [23]. В ранее проведенных исследованиях показано существование циркадного ритма содержания в крови адреналина, норадреналина, кортизола, а также факторов, повышающих агрегацию тромбоцитов и ингибирующих активатор плазминогена [22]. Гемостатический дисбаланс, снижение тормозящих влияний блуждающего нерва и симпатическая

активация способствуют увеличению риска ишемических цереброваскулярных катастроф в первую половину дня у лиц с атеросклеротическим поражением церебральных артерий, артериальной гипертензией и другими факторами риска инсульта [17].

В остром периоде ишемического ОНМК нарушение адекватной работы сердца обусловлено аномально высоким уровнем симпатической активности, развиваются повреждение и некроз миокарда, сопровождаемые повышением концентрации кардиальных маркеров в крови [12, 26]. В результате повреждения высших нервных центров автономной регуляции, расположенных в коре островка (*insula*) головного мозга развиваются разнообразные нарушения сердечного ритма, ишемическое повреждение миокарда и изменения на ЭКГ [15, 16, 29].

Первое исследование роли норадреналина (норэпинефрина) в патогенезе инфаркта мозга было проведено М.С. Myers с соавторами в 1981 г. [19]. Высокий уровень норадреналина в крови свидетельствовал, по мнению авторов указанной работы, о повышении периферической симпатической активности, приводящей к возникновению кардиоцеребральных нарушений у пациентов с ИГМ.

В работе [21] предпринята попытка изучить содержание норадреналина при поступлении пациентов в инсультное отделение во взаимосвязи с наличием сердечно-сосудистых факторов риска, ночным уровнем артериального давления, локализацией очага ИГМ. Расположение очага поражения в островковой зоне, поражение правого полушария головного мозга, повышение концентрации норэпинефрина в плазме крови выше 300 пг/мл в 1-е сутки лечения, а также ночное повышение кровяного давления были признаны предикторами неблагоприятного клинического исхода инсульта через 3 месяца.

Интересно отметить, что в публикации [27] не установлено взаимосвязи между концентрацией норэпинефрина в суточном объеме мочи пациентов с инфарктом мозга с уровнями систолического и диастолического артериального давления и температурой тела. В данном исследовании концентрация норэпинефрина в моче была взаимосвязана с выраженностью неврологического дефицита, что легло в основу предположения о том, что обширный очаг ишемического повреждения мозга сопровождается генерализованной стрессовой реакцией. В то же время может быть верным и обратное предположение: симпатическая гиперактивность вызывает прогрессирование инфарктного очага и усугубление неврологических симптомов инсульта.

Некоторые авторы рассматривают патофизиологические механизмы симпатической активации при инсульте во взаимосвязи с системным воспалением [9, 25, 28]. Полагают, что катехоламины в дебюте инсульта ингибируют активацию лимфоцитов, подавляя антибактериальную иммунную реакцию [24]. В то же время в публикации [20] приведены результаты изучения уровня цитокинов и катехоламинов у пациентов с инсультом ишемической или геморрагической этиологии. Авторы публикации сделали вывод, что интерлейкины, фактор некроза опухоли-альфа, эпинефрин и норэпинефрин не обладают прогностической значимостью в отношении функционального исхода и тяжести неврологической симптоматики в постинсультном периоде.

В то же время исследований, посвященных функционированию симпатoadrenalовой системы надпочечников при инсульте, в настоящее время явно недостаточно. Еще более ограничено число работ, анализирующих содержание метанефрина и норметанефрина в крови пациентов с инфарктом мозга. Проблема нейро-эндокринных нарушений в остром периоде инсульта далека от своего окончательного решения. Изучение маркеров состояния стресс-реализующей системы имеет несомненно не только научное, но и практическое значение и может быть применено для разработки новых клинических стратегий нейротерапевтического воздействия у пациентов с острым ИГМ для улучшения функциональных исходов заболевания и выживаемости после инсульта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате клинико-лабораторного исследования пациентов с ЧИКБ при ФП показано, что содержание в крови метанефрина в 1-е сутки, а также уровень норметанефрина в 1-е и на 10-е сутки госпитализации достоверно превышает аналогичные показатели здоровых лиц: $p = 0,033$; $p < 0,001$ и $p = 0,001$ соответственно. Установлено наличие статистически значимых взаимосвязей содержания метаболитов катехоламинов в крови пациентов с выраженностью постинсультной инвалидизации, данные о чем в проведенных ранее исследованиях отсутствовали. Высокое содержание метанефрина и норметанефрина в остром периоде парциального кардиоэмболического ИГМ ассоциировано с неудовлетворительным функциональным исходом стационарного этапа лечения инсульта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белова, А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии / А.Н. Белова // М.: Изд-во «Самарский дом печати», 2004. – С. 224-225.
2. Гончар, И.А. Биохимические предикторы и маркеры инфаркта мозга / И.А. Гончар, Ю.И. Степанова, И.С. Прудывус // БелМАПО, 2013 – 345 с.
3. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий: Национальные рекомендации / А.Г. Мрочек [и др.] // Минск, 2010. – 84 с.
4. Клинические и кардиоинтервалометрические характеристики пациентов с прогрессирующим инфарктом мозга при постоянной фибрилляции предсердий / И.А. Гончар [и др.] // Материалы 13-го Конгресса РОХМиНЭ, 5-го Всероссийского Конгресса «Клиническая электрокардиология», 25-26 апреля 2012 г., г. Калининград. – М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2012. – 104 с. – С. 55.
5. Концентрация метанефрина в плазме крови как предиктор летальности после инфаркта мозга / И.А. Гончар [и др.] // Медицинские новости. – 2014. - №6. - С. 78-82.
6. Метаболические нарушения при острой и хронической ишемии головного мозга (экспериментально-клиническое исследование) / Н.И. Нечипуренко [и др.] // Актуальные теоретические и прикладные аспекты патофизиологии: материалы респ. конф. с междунар. участием. – Гродно, 2010. – С. 157-162.
7. Особенности вегетативного статуса пациентов с инфарктом головного мозга в сравнении с состояниями-предикторами / В.Б. Смычек [и др.] // Міжнародний неврологічний журнал. - 2012. - № 4. - С. 76-81.
8. Практическая кардионеврология / З.А. Суслина [и др.] // М.: ИМА-ПРЕСС, 2010. – С. 304.
9. Роль воспаления, оксидантного стресса и гиперхолестеринемии в развитии лакунарных инфарктов мозга при церебральной микроангиопатии / Н.И. Нечипуренко [и др.] // Фундаментальные и прикладные аспекты воспаления: материалы междунар. науч. конф. – Минск, 2011. – С. 70-73.
10. Смычек, В.Б. Особенности вегетативного статуса пациентов с инфарктом головного мозга в сравнении с состояниями-предикторами / В.Б. Смычек, Г.Н. Галиновская, Н.Н. Усова // Международный неврологический журнал. – 2013. – Т. 4, № 50. – С. 76-81.
11. Уровень норметанефрина в остром периоде инфаркта мозга – предиктор функционального исхода заболевания / И.А. Гончар, Н.И. Нечипуренко, Ю.И. Степанова, Е.И. Дашкевич // Медицинские новости. – 2014. - №5. - С. 62-65.
12. Cardiac Troponin T Elevation After Stroke: Relationships Between Elevated Serum Troponin T, Stroke Location, and Prognosis / H.S. Song [et al.] // J. Clin. Neurol. – 2008. – Vol. 4, № 2. – P. 75–83.
13. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction / J. Bamford [et al.] // Lancet. – 1991. – Vol. 337. – P. 1521-1526.
14. Dynamic behavior of heart rate in ischemic stroke / J.T. Korpelainen [et al.] // Stroke. – 1999. – Vol. 30. – P. 1008-1013.
15. El Husseini, N. The role of neuroendocrine pathways in prognosis after stroke / N. El Husseini, D.T. Laskowitz // Expert Rev Neurother. – 2014. – Vol. 14, № 2. – P. 217-232.
16. Electrocardiographic abnormalities in acute cerebrovascular events in patients with/without cardiovascular disease / M. Togha [et al.] // Ann Indian Acad Neurol. – 2013. – Vol. 16, № 1. – P. 66-71.
17. Endogenous Circadian Rhythm in Vasovagal Response to Head-Up Tilt / K. Hu, [et al.] // Circulation. – 2011. – Vol. 123. – P. 961-970.

18. Heart rate dynamics predict poststroke mortality / A.M. Mäkikallio [et al.] // *Neurology*. – 2004. – Vol. 62. – P. 1822-1826.
19. Plasma norepinephrine in stroke / M.G. Myers [et al.] // *Stroke*. – 1981. – Vol. 12, № 2. – P. 200-204.
20. Plasma proinflammatory and anti-inflammatory cytokine and catecholamine concentrations as predictors of neurological outcome in acute stroke patients / J. Oto [et al.] // *J. Anesth.* – 2008. – Vol. 22, № 3. – P. 207-212.
21. Prognostic relevance of pathological sympathetic activation after acute thromboembolic stroke / D. Sander [et al.] // *Neurology*. – 2001. – Vol. 57, № 5. – P. 833-838.
22. Scheer, F.A.J. Human circadian system causes a morning peak in prothrombotic plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) independent of the sleep/wake cycle / F.A.J. Scheer, S.A. Shea // *Blood*. – 2014. – Vol. 123, № 4. – P. 590-593.
23. Stress mediators and immune dysfunction in patients with acute cerebrovascular diseases / A. Liesz [et al.] // *LoS One*. – 2013. – Vol. 8, № 9: e74839. doi: 10.1371/journal.pone.0074839. eCollection 2013.
24. Stroke-induced immunodeficiency promotes spontaneous bacterial infections and is mediated by sympathetic activation reversal by poststroke T helper cell type 1-like immunostimulation / K. Prass [et al.] // *Exp. Med.* – 2003. – Vol. 198, № 5. – P. 725-736.
25. Study protocol: prediction of stroke associated infections by markers of autonomic control / D. Braemer [et al.] // *BMC Neurol.* – 2014. – Vol. 14. – P. 9-16.
26. Troponin elevation in acute ischemic stroke (TRELAS): protocol of a prospective observational trial / J.F. Scheitz [et al.] // *BMC Neurology*. – 2011. – Vol. 11. – P. 98-108.
27. Urinary Norepinephrine levels, physiological parameters and outcome in acute ischaemic stroke: a pilot study / De Vos [et al.] // Abstract P626 of the European Stroke Conference 30.05.2013: <http://esc.insideconference.com/en>.
28. Vogelgesang, A. Immunological consequences of ischemic stroke / A. Vogelgesang // *Acta Neurol. Scand.* – 2014. – Vol. 129, № 1. – P. 1-12.
29. Wiwanitkit, S. Electrocardiographic abnormalities in acute cerebrovascular events / S. Wiwanitkit, V. Wiwanitkit // *Ann Indian Acad Neurol.* – 2013. – Vol. 16, № 4. – P. 731.