

## ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

DOI: 10.21802/artm.2023.4.28.209

УДК 616.12:616.832-005.1

### ЦЕРЕБРОКАРДІАЛЬНИЙ КОНТИНУУМ У ПОСТІНСУЛЬТНИХ ХВОРИХ

М.О. Клименко, В.О. Зюзін, В.Я. Усов

*Чорноморський національний університет імені Петра Могили, м. Миколаїв, Україна.*

ORCID ID: 0000-0002-7671-1891, e-mail: klimenko@chmnu.edu.ua

ORCID ID: 0009-0008-9613-1617, e-mail: victor.zuzin.2018@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-0828-7718, e-mail: pediatricschnu@gmail.com

**Резюме.** Огляд присвячено концепції цереброкардіального континууму та патофізіологічним механізмам розвитку серцево-судинних ускладнень при ішемічному інсульті. Показана роль вегетативної дисфункції, нейроімунних порушень, мікросудинної дисфункції та ангіоспазму у розвитку коронарної ішемії та порушень ритму у пацієнтів у гострій та підгострій фазі ішемічного інсульту. Обговорюється роль ожиріння та супутніх метаболічних порушень у розвитку проявів цереброкардіального синдрому. Найвищий ризик аритмічних подій характерний для уражень кори правого острівця, які пов'язані з надмірною парасимпатичною активністю.

Значна кількість пацієнтів страждає на клінічно значущі порушення серцевого ритму в гострій фазі інсульту, які ускладнюють перебіг захворювання внаслідок нестабільності гемодинаміки, обмежують фізичну працездатність пацієнта під час нейрореабілітації та підвищують ризик повторного інсульту. Діагностичні інструменти вимагають скринінгу порушень ритму та оцінки біомаркерів гострого ураження міокарду.

Патофізіологія нейрогенного ураження міокарду у пацієнтів з наявними серцевими захворюваннями та без них є складною і включає такі патофізіологічні механізми, як вегетативна дисрегуляція, надмірне вивільнення катехоламінів, альтерація міоцитів, мітохондріальна дисфункція та тривала активація запальних каскадів.

Еволюція досліджень з проблеми цереброкардіального синдрому тісно пов'язана з розвитком нейровізуалізаційних систем, а також тривалого моніторингу серцевого ритму і оцінки динаміки біомаркерів ушкодження міокарду та є прикладом мультидисциплінарної взаємодії.

**Ключові слова:** цереброкардіальний синдром, патофізіологія, ішемічний інсульт, серцево-судинні ускладнення, вегетативна дисфункція, ожиріння, нейрофтальмологічні порушення.

**Вступ.** Серцево-судинні та цереброваскулярні захворювання є основною причиною смертності та інвалідності в усьому світі і з кожним роком їх кількість зростає, чому немало посприяла недавня пандемія коронавірусної інфекції [1, 2]. Інсульт залишається другою провідною причиною смерті та основною причиною інвалідності у світі. З 1990 по 2019 рік тягар (щодо абсолютної кількості випадків) значно зріс (70,0% збільшення випадків інсульту, 43,0% смертей від інсульту, 102,0% поширених інсультів і 143,0% DALY), причому основна частина глобальних тягар інсульту (86,0% смертей і 89,0% DALY) припадає на країни з низьким рівнем доходу та доходом нижче, до яких належить й Україна [3,4].

Нейрокардіологія — нова міждисциплінарна галузь, яка вивчає взаємодію між мозком і серцем, а саме вплив кардіальної патології на мозок і вплив пошкодження мозку на серце [5]. Давно відомо, що гострий ішемічний інсульт збільшує ризик аритмічних подій і викликає пошкодження серця. У клінічній практиці правильна інтерпретація та оптимальне лікування пацієнтів із ураженням серця, ускладненим гострим ішемічним інсультом, нещодавно описаним як інсультно-серцевий синдром (stoke-heart syndrome, SHS), досі є складним завданням. У якості потенційних механізмів серцевих ускладнень після ішемічного інсульту розглядається вегетативна дисфункція, мікросудинна дисфункція та процес коронарної ішемії.

Всі ці процеси взаємозалежні та відіграють важливу роль у процесі серцевих ускладнень, спричинених інсультом. Як унікальний комплексний погляд, SHS може забезпечити теоретичну основу для досліджень, клінічної діагностики та лікування [6, 7].

Відповідно до положень загальної теорії хвороб, сформульованих вітчизняними фахівцями, хвороба — це життєдіяльність людини при ушкодженні, компенсація якого за рахунок генетично зумовлених і фенотипно реалізованих адаптаційних реакцій забезпечує пристосування людини до навколишнього середовища, обмежене порівняно зі станом здоров'я [8].

**Мета дослідження.** Огляд та аналіз еволюції сучасних тенденцій у дослідженні цереброкардіального синдрому відповідно до концепції цереброкардіального континууму.

**Матеріал та методи.** Пошук виконано у базах даних PubMed, OVID, EMBASE та EBSCO. Глибина пошуку — 70 років. З первинного масиву даних відібрано 48 джерел для подальшого аналізу.

**Результати та обговорення.** Цереброкардіальний синдром вперше був описаний у 1947 році Вуєр та ін. (1947), коли було встановлено, що цереброваскулярна хвороба викликає ураження міокарда та аритмії [9]. Відтоді взаємодія між мозком і серцем привернула велику увагу, і була запропонована концепція осі «мозок-серце» (Manea et al., 2015), щоб підкреслити взаємозв'язок між нервовою дисфункцією та

пошкодженням серця [10]. Після більш ніж 50 років досліджень концепція цереброкардіального синдрому тепер добре встановлена. Клініка Мейо визначає синдром «мозок-серце» як аномалію руху стінки шлуночка, спричинені захворюваннями центральної нервової системи, які можуть супроводжуватися або не супроводжуватися аномаліями апікального міокарду. Ці аномалії також, очевидно, не пов'язані з будь-якими основними захворюваннями, які можуть призвести до серцевих аномалій. Симптоми в основному описуються як зниження моторної функції стінки лівого шлуночка серця, і симптом поступово відновлюється в міру лікування основного захворювання [11]. У ході досліджень було виявлено, що ці розлади центральної нервової системи включають субарахноїдальний крововилив, епілепсію, ішемічний інсульт, крововилив у мозок, інфекційний менінгіт, імунний енцефаліт, мігрень, синдром центрального апное сну та черепно-мозкову травму.

Нещодавно дослідники узагальнили серцеві ускладнення після ішемічного інсульту, виділивши 5 категорій (1) ішемічні та неішемічні гострі ушкодження міокарда, що проявляються підвищенням серцевого тропоніну (сTn), які часто перебігають безсимптомно; (2) Гострий інфаркт міокарда (ГІМ) після інсульту; (3) дисфункція лівого шлуночка, серцева недостатність і постінсультний синдром Такоубо; (4) Раптова церебрально-серцева смерть після інсульту; (5) Зміни ЕКГ та аритмії, включаючи фібриляцію передсердь після інсульту. Ризик фібриляції передсердь після ішемічного інсульту часто вищий, і пацієнти з ішемічним інсультом у 8 разів частіше відчувають нову фібриляцію передсердь, ніж пацієнти без інсульту [12, 13].

Концепція фібриляції передсердь, виявленої після інсульту (AFDAS) (Cerasuolo та ін., 2017) була запропонована для кращого розрізнення між фібриляцією передсердь яка передувала інсульту та фібриляцією передсердь, спричиненою інсультом [14]. Нещодавно AFDAS було включено до рекомендацій Європейського товариства кардіологів 2020 для діагностики та лікування фібриляції передсердь [15].

Концепція SHS (тобто серцевих проявів, спричинених ішемічним інсультом) передбачає, що порушення серцевої функції виникає після появи неврологічного дефіциту, а серцева дисфункція виникає за відсутності значущих серцевих захворювань або розладів. Докази показали, що частота та тяжкість SHS досягають піку протягом перших трьох днів після дебюту інсульту і що більшість серцевих розладів, пов'язаних з інсультом, є тимчасовими, тоді як у деяких пацієнтів мають поганий прогноз. Клінічні прояви інсультно-серцевого синдрому є безперервними, починаючи від безсимптомних змін ЕКГ або підвищення міокардіальних маркерів до погіршення функції лівого шлуночка, злякисних аритмій і навіть інфаркту міокарда [16-18].

Дослідження показали, що патологічні зміни ЕКГ можуть виникати у 70-90 відсотків пацієнтів з інсультом, у яких на попередній ЕКГ виявлявся зубець Q або гіпертрофія лівого шлуночка [19]. У когорті з відсутністю вказівок на наявність серцево-судинної патології до інсульту зміни ЕКГ виникали у 91% пацієнтів з ішемічним інсультом. Крім того, 32%

пацієнтів з ішемічним інсультом показали зміни ЕКГ після виключення пацієнтів з попередніми серцевими захворюваннями. Найпоширенішими ЕКГ-феноменами після інсульту є складні зміни поляризації, включаючи подовження інтервалу Q-T, зміни сегмента S-T або розширення та інверсію зубця T [20, 21].

Зміни на ЕКГ частіше спостерігаються у пацієнтів з підвищеними міокардіальними маркерами, коли виникає дисфункція лівого шлуночка. Більшість цих змін ЕКГ є тимчасовими і досягають піку рано після інсульту. Важливо, що зміни на ЕКГ після інсульту пов'язані з прогнозом пацієнта, і попередні дослідження показали, що подовжений інтервал Q-T пов'язаний з ушкодженням міокарда, важкими аритміями та раптовою серцевою смертю після інсульту. Kallmünzer та ін. Використовували автоматизовану систему виявлення аритмії для виявлення змін ЕКГ після інсульту. При цьому було виявлено, що 25% із 501 пацієнта зазнали тяжкої аритмії (139 разів), яка потребувала термінового клінічного обстеження протягом 72 год після початку інсульту. Крім того, 58% цих пацієнтів мали клінічно значущі епізоди фібриляції передсердь. У решті хворих виявлена шлуночкова або надшлуночкова тахікардія, дисфункція синусового вузла, атріовентрикулярна блокада II-III ступеня. Швидкі аритмії, які виникають після інсульту, є більш поширеними, ніж брадикардіографічні зміни, а старший вік і тяжкість інсульту є незалежними факторами ризику цих аритмій [22]. Клінічні дані підтверджують нейрогенний механізм для пацієнтів з AFDAS [14, 23], а дослідження на тваринах показали, що після інсульту у щурів відбуваються структурні зміни міокарда лівого передсердя, що може бути основою нової фібриляції передсердь [24].

AFDAS має специфічні фактори ризику та може мати кращий прогноз, ніж фібриляція передсердь яка виникла до інсульту [12, 14, 23]. Крім того, AFDAS має нижчий рівень ускладнень, а також нижчі показники CHA2DS2-VASc. Проте на сьогоднішній день механізми, пов'язані з фібриляцією передсердь після інсульту, не з'ясовані. Запалення та вегетативна дисрегуляція можуть бути найкращим поясненням [25].

Мозок є одним із органів з найбільшою перфузією в організмі, і належне функціонування мозку вимагає, щоб церебральний кровотік підтримувався на постійному рівні незалежно від метаболічних потреб інших органів [1, 2, 26]. Шкідливий вплив ожиріння на мозкову судинну обумовлений тією обставиною, що пацієнти з ожирінням або пацієнти з підвищеним індексом маси тіла (ІМТ) мають знижений церебральний кровотік. Таким чином частота інсультів серед осіб з ожирінням є вищою [27-29]. Крім того, наявність ожиріння зменшує ефективність тромболітичної терапії та збільшує ризик постінсультних кардіогенних подій.

Поточні рекомендації рекомендують вимірювати міокардіальні маркери під час госпіталізації пацієнтів з ішемічним інсультом [30, 31], оскільки своєчасне виявлення захворювань серця у пацієнтів з ішемічним інсультом може покращити прогноз. СК-МВ не є повністю специфічним для серця і може також підвищуватися після ушкодження м'язів, в тому числі іатрогенного, ниркової недостатності [32]. В даний час

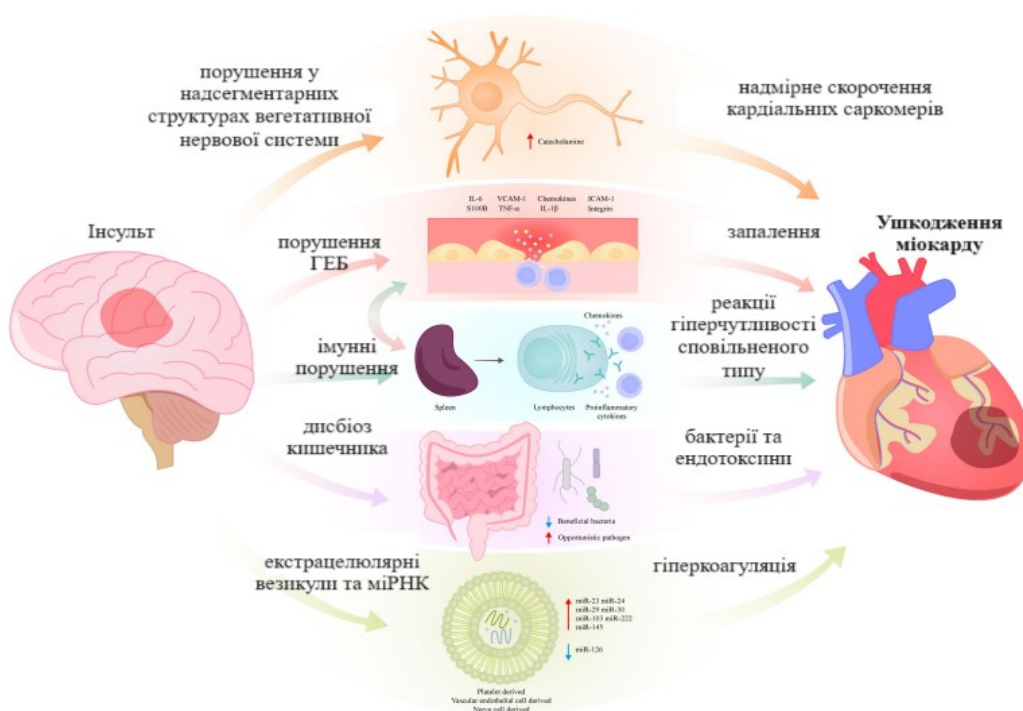
ураження міокарда визначається як рівень тропоніну cTn вище 90-го процентиля [33]. Тропоніни вважаються більш специфічним і чутливий біомаркер для виявлення ушкодження міокарду та систолічної дисфункції.

Зниження фракції викиду лівого шлуночка і прояви діастолічної дисфункції є характерними при всіх типах інсульту. Відповідно, залишається високим ризик серцевої недостатності у постінсультних хворих. Підвищений NT-ProBNP є найсильнішим незалежним предиктором віддалених несприятливих клінічних результатів у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом [34].

Серцеві ускладнення є однією з головних проблем у лікуванні гострого ішемічного інсульту та інсультно-серцевого синдрому отримують все більшу клінічну увагу. У рандомізованих контрольованих

випробуваннях, приблизно 20 відсотків пацієнтів з ішемічним інсультом повідомили про серйозні побічні реакції з боку серця переважно протягом перших трьох днів після розвитку симптомів, у тому числі гострого коронарного синдрому, серцевої недостатності і аритмії [35]. Дослідження SICFAIL виявили, що у значній кількості хворих з ішемічним інсультом виявляють субклінічну та клінічну картину серцевої недостатності (Heuschmann et al., 2021). З іншого боку, 5-річна частота рецидивів інсульту у пацієнтів із серцевими ускладненнями після ішемічного інсульту перевищує 50% [37, 38].

Цереброкардіальний синдром є складним патологічним процесом [39]. В його патогенезі залучені автономні нейронні мережі, нейроімунні механізми та зрушення коагуляції (рис. 1).



за Wang M., Peng Y., 2022 (із змінами)

### Рис. 1 Патогенез цереброкардіального синдрому.

Селезінка є найбільшим резервуаром вроджених імунних клітин. Багато імунних клітин селезінки зазнають змін після інсульту, включаючи лімфоцити, моноцити, нейтрофіли та НК-клітини. Під час скорочення селезінки клітини селезінки вивільнюються в кровообіг і проникають у пошкоджену тканину мозку. Значну роль в нейроімунології інсульту відіграє також вторинна системна запальна відповідь [39, 40]. Є дані про роль у розвитку цереброкардіального синдрому дисрегуляції кишкової мікробіоти та вивільнення екзосом після інсульту [41, 42].

Поточні дані переконливо підтверджують, що стрес, спричинений інсультом призводить до гіперактивності структур центральної вегетативної мережі із залученням гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової осі [43-45]. В наслідок цього виникають зміни у вегетативній регуляції скорочувальної функції міокарда за

типом гіперсимпатикотонії. Збільшується вивільнення катехоламінів, надмірно активуються кальцієвих каналів, на фоні вираженого інотропного ефекту поглиблюються метаболічні порушення. Найбільш виражений аритмогенний ефект характерний для ураження інсулярної кори, яка разом із префронтальною корою, поясною корою, мигдалеподібним тілом, гіпоталамусом і гіпокампом відіграє провідну роль у вегетативній регуляції серцевої діяльності [39].

Значно збільшується ризик розвитку серцево-судинних ускладнень при інсульті, що виник на фоні цукрового діабету. Порушення вуглеводного обміну створюють «підготовлене» запальне мікросередовище та додатково індукують важке системне запалення після інсульту. Підозрюють, що посилене запалення провокує серцеві патологічні зміни та, отже, загострює перебіг SHS. Важливо, що як ключовий елемент

запалення, NOD-подібний рецептор піринового домену, що містить 3 (NLRP3) інфламасому, відіграє важливу роль у діабеті, інсульті та послідовному цереброкардіального синдрому [46].

Порушення зору можуть бути важким залишковим ефектом після інфаркту мозку. Тимчасові проблеми із зором у своєю чергу можуть бути передвісником інсульту, а швидке обстеження після виявлення зорових симптомів може запобігти майбутньому пошкодженню судин. В наявних публікаціях містяться приклади більш частого розвитку нейроофтальмологічних феноменів при розвитку цереброкардіального синдрому після перенесеного інсульту, особливо за наявності супутнього ожиріння [47, 48].

#### Висновки.

Фактори ризику інсульту збільшують частоту серцево-судинних захворювань та посилюють їх тяжкість. У розвитку цереброкардіального синдрому, вегетативна та мікросудинна дисфункція, а також коронарні ішемічні процеси взаємозалежні та відіграють істотну роль у процесі серцево-судинних ускладнень інсульту. Можна говорити про наявність цереброкардіального континууму, який при виникненні інсульту обумовлює розвиток проявів цереброкардіального синдрому. Урахування цих співзалежностей є важливим прийняття клінічного рішення та організації скринінгу, діагностики, профілактики та лікування серцево-судинних ускладнень після інсульту.

#### Перспективи подальших досліджень.

Пов'язані з проведенням популяційного дослідження поширеності серцево-судинних ускладнень після перенесеного інсульту в Україні.

#### References:

1. Міщенко ММ Національні тренди захворюваності, інвалідності та смертності від хвороб системи кровообігу та цереброваскулярних захворювань Український журнал медицини, біології та спорту – 2022 – Том 7, № 2 (36) – 166-172
2. Menezes RG, Alabduladhem TO, Siddiqi AK, Maniya MT, Al Dahlawi AM, Almulhim MWA, Almulhim HW, Saeed YAA, Alotaibi MS, Alarifi SS, Alkathiry AM, Almas T. Cerebrovascular disease in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Infez Med.* 2023 Jun 1;31(2):140-150. Doi: 10.53854/liim-3102-2. PMID: 37283635; PMCID: PMC10241400.
3. Muratova T, Khramtsov D, Stoyanov A, Vorokhta Y. Clinical epidemiology of ischemic stroke: global trends and regional differences. *Georgian Med News.* 2020 Feb;(299):83-86. PMID: 32242851.
4. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2021 Oct;20(10):795-820. Doi: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0. Epub 2021 Sep 3. PMID: 34487721; PMCID: PMC8443449.
5. Ostersaas ND, Lee VH. Neurocardiology. *Handb Clin Neurol.* 2017;140:49-65. Doi: 10.1016/B978-0-444-63600-3.00004-0. PMID: 28187814.
6. Scheitz JF, Sposato LA, Schulz-Menger J, Nolte CH, Backs J, Endres M. Stroke-Heart Syndrome: Recent Advances and Challenges. *J Am Heart Assoc.* 2022 Sep 6;11(17):e026528. Doi: 10.1161/JAHA.122.026528. Epub 2022 Sep 3. PMID: 36056731; PMCID: PMC9496419.
7. Buckley BJR, Harrison SL, Hill A, Underhill P, Lane DA, Lip GYH. Stroke-Heart Syndrome: Incidence and Clinical Outcomes of Cardiac Complications Following Stroke. *Stroke.* 2022 May;53(5):1759-1763. Doi: 10.1161/STROKEAHA.121.037316. Epub 2022 Mar 31. PMID: 35354300.
8. Гоженко А.И. Теория болезни О., 2019 236 с.
9. Byer E, Ashman R, Toth LA. Electrocardiograms with large, upright T waves and long Q-T intervals. *Am Heart J.* 1947 Jun;33(6):796-806. Doi: 10.1016/0002-8703(47)90025-2. PMID: 20242366.
10. Manea MM, Comsa M, Minca A, Dragos D, Popa C. Brain-heart axis—Review Article. *J Med Life.* 2015 Jul-Sep;8(3):266-71. PMID: 26351525; PMCID: PMC4556904.
11. Mierzevska-Schmidt M, Gawecka A. Neurogenic stunned myocardium — do we consider this diagnosis in patients with acute central nervous system injury and acute heart failure? *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2015;47(2):175-80. Doi: 10.5603/AIT.2015.0017. PMID: 25940334.
12. Sposato LA, Hilz MJ, Aspberg S, Murthy SB, Bahit MC, Hsieh CY, Sheppard MN, Scheitz JF; World Stroke Organisation Brain & Heart Task Force. Post-Stroke Cardiovascular Complications and Neurogenic Cardiac Injury: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Dec 8;76(23):2768-2785. Doi: 10.1016/j.jacc.2020.10.009. PMID: 33272372.
13. Piot O, Guidoux C. Searching for atrial fibrillation post stroke: is it time for digital devices? *Front Cardiovasc Med.* 2023 Jul 27;10:1212128. Doi: 10.3389/fcvm.2023.1212128. PMID: 37576103; PMCID: PMC10412929.
14. Cerasuolo JO, Cipriano LE, Sposato LA. The complexity of atrial fibrillation newly diagnosed after ischemic stroke and transient ischemic attack: advances and uncertainties. *Curr Opin Neurol.* 2017 Feb;30(1):28-37. Doi: 10.1097/WCO.0000000000000410. PMID: 27984303; PMCID: PMC5321114.
15. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021 Feb 1;42(5):373-498. Doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612. Erratum in: *Eur Heart J.* 2021 Feb 1;42(5):507. Erratum in: *Eur Heart J.* 2021 Feb 1;42(5):546-547. Erratum in: *Eur Heart J.* 2021 Oct 21;42(40):4194. PMID: 32860505.

16. Scheitz JF, Sposato LA, Schulz-Menger J, Nolte CH, Backs J, Endres M. Stroke-Heart Syndrome: Recent Advances and Challenges. *J Am Heart Assoc.* 2022 Sep 6;11(17):e026528. Doi: 10.1161/JAHA.122.026528. Epub 2022 Sep 3. PMID: 36056731; PMCID: PMC9496419.
17. Ibeh C, Elkind MSV. Stroke Prevention After Cryptogenic Stroke. *Curr Cardiol Rep.* 2021 Oct 16;23(12):174. Doi: 10.1007/s11886-021-01604-1. PMID: 34657187; PMCID: PMC8520343.
18. Henke K, Galimanis A, Blaser I, Ziaka M. Stroke-heart syndrome: A case report and mini literature review. *SAGE Open Med Case Rep.* 2023 Jun 27;11:2050313X231183869. Doi: 10.1177/2050313X231183869. PMID: 37440975; PMCID: PMC10334023.
19. Katan M, Lubitz SA. ECG monitoring after acute ischemic stroke: Does patient selection matter? *Neurology.* 2019 Jan 8;92(2):65-66. Doi: 10.1212/WNL.0000000000006719. Epub 2018 Dec 7. PMID: 30530795.
20. Hjalmarsson C, Bokemark L, Fredriksson S, Antonsson J, Shadman A, Andersson B. Can prolonged QTc and cTNT level predict the acute and long-term prognosis of stroke? *Int J Cardiol.* 2012 Mar 22;155(3):414-7. Doi: 10.1016/j.ijcard.2010.10.042. Epub 2010 Nov 18. PMID: 21093074.
21. Oppenheimer S, Cechetto D. The Insular Cortex and the Regulation of Cardiac Function. *Compr Physiol.* 2016 Mar 15;6(2):1081-133. Doi: 10.1002/cphy.c140076. PMID: 27065176.
22. Kallmünzer B, Breuer L, Kahl N, Bobinger T, Raaz-Schrauder D, Huttner HB, Schwab S, Köhrmann M. Serious cardiac arrhythmias after stroke: incidence, time course, and predictors—a systematic, prospective analysis. *Stroke.* 2012 Nov;43(11):2892-7. Doi: 10.1161/STROKEAHA.112.664318. Epub 2012 Sep 6. PMID: 22961962.
23. Sun Y, Miller MM, Yaghi S, Henninger N. Association of Atrial Fibrillation Detected after Stroke with Cardiac Dysfunction and Features of Neurogenic Cardiac Injury. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2022 Jun;31(6):106445. Doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106445. Epub 2022 Mar 24. PMID: 35339858.
24. Balint B, Jaremek V, Thorburn V, Whitehead SN, Sposato LA. Left atrial microvascular endothelial dysfunction, myocardial inflammation and fibrosis after selective insular cortex ischemic stroke. *Int J Cardiol.* 2019 Oct 1;292:148-155. Doi: 10.1016/j.ijcard.2019.06.004. Epub 2019 Jun 2. PMID: 31196685.
25. Didier R, Garnier L, Duloquin G, Meloux A, Sagnard A, Graber M, Dogon G, Benali K, Pommier T, Laurent G, Vergely C, Bejot Y, Guenancia C. Distribution of atrial cardiomyopathy markers and association with atrial fibrillation detected after ischaemic stroke in the SAFAS study. *Stroke Vasc Neurol.* 2023 Jul 10;svn-2023-002447. Doi: 10.1136/svn-2023-002447. Epub ahead of print. PMID: 37429637.
26. Khalili N, Wang R, Garg T, Ahmed A, Hoseinyazdi M, Sair HI, Luna LP, Intrapromkul J, Deng F, Yedavalli V. Clinical application of brain perfusion imaging in detecting stroke mimics: A review. *J Neuroimaging.* 2023 Jan;33(1):44-57. Doi: 10.1111/jon.13061. Epub 2022 Oct 7. PMID: 36207276.
27. Chaudhary D, Khan A, Gupta M, Hu Y, Li J, Abedi V, Zand R. Obesity and mortality after the first ischemic stroke: Is obesity paradox real? *PloS One.* 2021 Feb 10;16(2):e0246877. Doi: 10.1371/journal.pone.0246877. PMID: 33566870; PMCID: PMC7875337.
28. Akyea RK, Doehner W, Iyen B, Weng SF, Qureshi N, Ntaios G. Obesity and long-term outcomes after incident stroke: a prospective population-based cohort study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2021 Dec;12(6):2111-2121. Doi: 10.1002/jcsm.12818. Epub 2021 Sep 27. PMID: 34581015; PMCID: PMC8718037.
29. Aparicio HJ, Himali JJ, Beiser AS, Davis-Plourde KL, Vasan RS, Kase CS, Wolf PA, Seshadri S. Overweight, Obesity, and Survival After Stroke in the Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc.* 2017 Jun 24;6(6):e004721. Doi: 10.1161/JAHA.116.004721. PMID: 28647687; PMCID: PMC5669145.
30. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B, Jauch EC, Kidwell CS, Leslie-Mazwi TM, Ovbiagele B, Scott PA, Sheth KN, Southerland AM, Summers DV, Tirschwell DL. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2019 Dec;50(12):e344-e418. Doi: 10.1161/STR.0000000000000211. Epub 2019 Oct 30. Erratum in: *Stroke.* 2019 Dec;50(12):e440-e441. PMID: 31662037.
31. Ishikawa H, Tajiri N, Vasconcellos J, Kaneko Y, Mimura O, Dezawa M, Borlongan CV. Ischemic stroke brain sends indirect cell death signals to the heart. *Stroke.* 2013 Nov;44(11):3175-82. Doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001714. Epub 2013 Sep 5. PMID: 24008571; PMCID: PMC3859251.
32. Chen Z, Venkat P, Seyfried D, Chopp M, Yan T, Chen J. Brain-Heart Interaction: Cardiac Complications After Stroke. *Circ Res.* 2017 Aug 4;121(4):451-468. Doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311170. PMID: 28775014; PMCID: PMC5553569.
33. McCarthy CP, Yousuf O, Alonso A, Selvin E, Calkins H, McEvoy JW. High-Sensitivity Troponin as a Biomarker in Heart Rhythm Disease. *Am J Cardiol.* 2017 May 1;119(9):1407-1413. Doi: 10.1016/j.amjcard.2017.01.032. Epub 2017 Feb 9. PMID: 28256250; PMCID: PMC5776707.
34. Hijazi Z, Wallentin L, Lindbäck J, Alexander JH, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Granger CB, Lopes RD, Pol T, Yusuf S, Oldgren J, Siegbahn A. Screening of Multiple Biomarkers Associated With Ischemic Stroke in Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2020 Dec 15;9(24):e018984. Doi: 10.1161/JAHA.120.018984. Epub 2020 Dec 9. PMID: 33292046; PMCID: PMC7955358.
35. Battaglini D, Robba C, Lopes da Silva A, Dos Santos Samary C, Leme Silva P, Dal Pizzol F, Pelosi P, Rocco PRM. Brain-heart interaction after acute ischemic

- stroke. *Crit Care*. 2020 Apr 21;24(1):163. Doi: 10.1186/s13054-020-02885-8. PMID: 32317013; PMCID: PMC7175494.
36. Heuschmann PU, Montellano FA, Ungethüm K, Rücker V, Wiedmann S, Mackenrodt D, Quilitzsch A, Ludwig T, Kraft P, Albert J, Morbach C, Frantz S, Störk S, Haeusler KG, Kleinschnitz C. Prevalence and determinants of systolic and diastolic cardiac dysfunction and heart failure in acute ischemic stroke patients: The SICFAIL study. *ESC Heart Fail*. 2021 Apr;8(2):1117-1129. Doi: 10.1002/ehf2.13145. Epub 2020 Dec 22. PMID: 33350167; PMCID: PMC8006617.
37. Scheitz JF, Stengl H, Nolte CH, Landmesser U, Endres M. Neurological update: use of cardiac troponin in patients with stroke. *J Neurol*. 2021 Jun;268(6):2284-2292. Doi: 10.1007/s00415-020-10349-w. Epub 2020 Dec 29. Erratum in: *J Neurol*. 2021 Feb 25;: PMID: 33372247; PMCID: PMC8179917.
38. Montellano FA, Kluter EJ, Rücker V, Ungethüm K, Mackenrodt D, Wiedmann S, Dege T, Quilitzsch A, Morbach C, Frantz S, Störk S, Haeusler KG, Kleinschnitz C, Heuschmann PU. Cardiac dysfunction and high-sensitive C-reactive protein are associated with troponin T elevation in ischemic stroke: insights from the SICFAIL study. *BMC Neurol*. 2022 Dec 31;22(1):511. Doi: 10.1186/s12883-022-03017-1. PMID: 36585640; PMCID: PMC9804953.
39. Wang M, Peng Y. Advances in brain-heart syndrome: Attention to cardiac complications after ischemic stroke. *Front Mol Neurosci*. 2022 Nov 24;15:1053478. Doi: 10.3389/fnmol.2022.1053478. PMID: 36504682; PMCID: PMC9729265.
40. Yu H, Cai Y, Zhong A, Zhang Y, Zhang J, Xu S. The «Dialogue» Between Central and Peripheral Immunity After Ischemic Stroke: Focus on Spleen. *Front Immunol*. 2021 Dec 16;12:792522. Doi: 10.3389/fimmu.2021.792522. PMID: 34975893; PMCID: PMC8717871.
41. Peh A, O'Donnell JA, Broughton BRS, Marques FZ. Gut Microbiota and Their Metabolites in Stroke: A Double-Edged Sword. *Stroke*. 2022 May;53(5):1788-1801. Doi: 10.1161/STROKEAHA.121.036800. Epub 2022 Feb 9. PMID: 35135325.
42. Rahman MM, Islam F, -Or-Rashid MH, Mamun AA, Rahaman MS, Islam MM, Meem AFK, Sutradhar PR, Mitra S, Mimi AA, Emran TB, Fatimawali, Idroes R, Tallei TE, Ahmed M, Cavalu S. The Gut Microbiota (Microbiome) in Cardiovascular Disease and Its Therapeutic Regulation. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022 Jun 20;12:903570. Doi: 10.3389/fcimb.2022.903570. PMID: 35795187; PMCID: PMC9251340.
43. Du Y, Demillard LJ, Ren J. Catecholamine-induced cardiotoxicity: A critical element in the pathophysiology of stroke-induced heart injury. *Life Sci*. 2021 Dec 15;287:120106. Doi: 10.1016/j.lfs.2021.120106. Epub 2021 Oct 28. PMID: 34756930.
44. Stoyanov , O. M., Khramtsov , D. M., Vikarenko , M. S., & Gruzevskiy , O. (2023). Changes in markers of neuro-immune disintegration in the sub-acute phase of ischemic stroke. *Medical Science of Ukraine (MSU)*, 19(2), 41-48. <https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2023.06>
45. Aguilar M, Rose RA, Takawale A, Nattel S, Reilly S. New aspects of endocrine control of atrial fibrillation and possibilities for clinical translation. *Cardiovasc Res*. 2021 Jun 16;117(7):1645-1661. Doi: 10.1093/cvr/cvab080. PMID: 33723575; PMCID: PMC8208746.
46. Lin HB, Li FX, Zhang JY, You ZJ, Xu SY, Liang WB, Zhang HF. Cerebral-Cardiac Syndrome and Diabetes: Cardiac Damage After Ischemic Stroke in Diabetic State. *Front Immunol*. 2021 Aug 27;12:737170. Doi: 10.3389/fimmu.2021.737170. PMID: 34512671; PMCID: PMC8430028.
47. Pula JH, Yuen CA. Eyes and stroke: the visual aspects of cerebrovascular disease. *Stroke Vasc Neurol*. 2017 Jul 6;2(4):210-220. Doi: 10.1136/svn-2017-000079. PMID: 29507782; PMCID: PMC5829892.
48. Neurooftalmolohichni porushennia u patsientiv z ishemičnym insultom: dosvid insultnoho tsent-ru Universytetskoi kliniky / T. M. Muratova, L. V. Venher, D. M. Khramtsov, Yu. M. Vorokhta, V. D. Teliushchenko // *Oftalmolohichni žurnal*. 2020. № 5. S. 56-61.

UDC 616.12:616.832-005.1

**CEREBROCARDIAL CONTINUUM IN PATIENTS AFTER A STROKE**

M.O. Klymenko, V.O. Zyuzin, V.Ya. Usov

*Petro Mohyla National Black Sea University, Mykolaiv, Ukraine*

ORCID ID: 0000-0002-7671-1891,

e-mail: klimenko@chmnu.edu.ua

ORCID ID: 0009-0008-9613-1617,

e-mail: victor.zuzin.2018@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-0828-7718,

e-mail: pediatricschnu@gmail.com

**Abstract.** Cardiovascular and cerebrovascular diseases are the main cause of mortality and disability worldwide and their number is increasing every year, which was greatly contributed by the recent pandemic of coronavirus infection. Stroke remains the second leading cause of death and the leading cause of disability in the world. From 1990 to 2019, the burden (in terms of absolute number of cases) increased significantly (70.0% increase in stroke, 43.0% in stroke deaths, 102.0% in prevalent strokes, and 143.0% in DALYs), with the bulk of the global burden of stroke (86.0% of deaths and 89.0% of DALYs) occurs in low-income and lower-income countries, including Ukraine.

Neurocardiology is a new interdisciplinary field that studies the interaction between the brain and the heart, namely the effect of cardiac pathology on the brain and the effect of brain damage on the heart. It has long been known that acute ischemic stroke increases the risk of arrhythmic events and causes heart damage. In clinical practice, the correct interpretation and optimal treatment of patients with heart damage complicated by acute ischemic stroke, recently described as stroke-heart syndrome, is still a challenging task.

The purpose of the review is to analyze the evolution and current trends in the study of cerebrocardial syndrome according to the concept of the cerebrocardial continuum.

**Material and methods.** The search was performed in PubMed, OVID, EMBASE and EBSCO databases. The search depth is 70 years. From the primary data array, 48 sources were selected for further analysis.

The review is devoted to the concept of the cerebrocardial continuum and the pathophysiological mechanisms of the development of cardiovascular complications in ischemic stroke. The role of autonomic dysfunction, neuroimmune disorders, microvascular dysfunction and angiospasm in the development of coronary ischemia and rhythm disturbances in patients in the acute and subacute phase of ischemic stroke is shown. The role of obesity and associated metabolic disorders in the development of manifestations of cerebrocardial syndrome is discussed.

A significant number of patients suffer from clinically significant heart rhythm disturbances in the acute phase of a stroke, which complicate the course of the

disease due to hemodynamic instability, limit the patient's physical performance during neurorehabilitation, and increase the risk of repeated stroke. Diagnostic tools require screening for rhythm disturbances and assessment of biomarkers of acute myocardial injury.

The pathophysiology of neurogenic myocardial damage in patients with and without existing heart disease is complex and includes pathophysiological mechanisms such as autonomic dysregulation, excessive catecholamine release, myocyte alteration, mitochondrial dysfunction, and prolonged activation of inflammatory cascades.

The evolution of research on the problem of cerebrocardial syndrome is closely related to the development of neuroimaging systems, as well as long-term monitoring of heart rhythm and assessment of the dynamics of biomarkers of myocardial damage and is an example of multidisciplinary interaction.

**Keywords:** cerebrocardial syndrome, pathophysiology, ischemic stroke, cardiovascular complications, autonomic dysfunction, obesity, neuroophthalmological disorders.

Стаття надійшла в редакцію 05.11.2023 р.  
Стаття прийнята до друку 28.11.2023 р.