

doi: 10.17116/jnevro20171171155-58

Вегетативная дисфункция у пациентов с рассеянным склерозом

А.Р. РАХМАТУЛЛИН^{1, 2}, К.З. БАХТИЯРОВА^{1, 2}, Р.В. МАГЖАНОВ¹¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Россия; ²ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», Уфа, Россия

Цель исследования. Оптимизация ранней диагностики вегетативных нарушений у пациентов с РС. **Материал и методы.** Обследовали 46 больных, 15 мужчин и 31 женщину, с достоверным диагнозом РС (по критериям МакДональда, 2005). Группу контроля составили 24 здоровых. Исследование вегетативной нервной системы проводилось по схеме А.М. Вейна (1998) для выявления признаков вегетативных нарушений и анализа вариабельности ритма сердца (ВРС) в покое и после активной ортостатической пробы (АОП). **Результаты и заключение.** Наличие вегетативной дисфункции было выявлено у 75% больных. Сумма баллов по указанной схеме была статистически достоверно выше у больных ($31,32 \pm 9,43$ балла), чем в контроле ($2,36 \pm 4,39$ балла) ($p < 0,05$). По данным ВРС, абсолютный вклад стволовых вегетативных центров при выполнении АОП был снижен ($p < 0,05$) и характеризовался отсутствием адекватной активации симпатического отдела ВНС. У пациентов с РС при фоновой записи ВРС преобладали церебральные эрготропные влияния, оцениваемые по доминирующей в спектре VLF составляющей. При АОП этот показатель практически выравнивался в обеих группах, а изменения VLF у больных до и после АОП достигали достоверных различий ($p < 0,05$). Упомянутую схему рекомендуют использовать на амбулаторном приеме и далее — при необходимости направлять пациентов на инструментальное обследование.

Ключевые слова: вегетативная нервная система, рассеянный склероз, вегетативная дисфункция.

Autonomic dysfunction in patients with multiple sclerosis

A.R. RAKHMATULLIN, K.Z. BAKHTIAROVA, R.V. MAGZHANOV

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; Republic Clinical Hospital, Ufa, Russia

Objective. To optimize the early diagnosis of the autonomic dysfunction in patients with MS. **Material and methods.** The main group consisted of 46 patients: 15 men and 31 women with MS (McDonald, 2005), the average age was 33.35 ± 9.9 years, the average score of the Expanded disability scale (EDSS) was 2.8 ± 1.17 points. The control group consisted of 24 healthy subjects matched by age and sex with the main group. A study of the autonomic nervous system was carried out using the Scheme for detection of signs of autonomic disorders (A.M. Vein, 1998) and analysis of heart rate variability (HRV) at rest and after active orthostatic test (AOT). **Results.** Autonomic dysfunction was found in 73% of the patients. The overall score of the Scheme was significantly higher in MS patients (31.32 ± 9.43 points) compared to the comparison group (2.36 ± 4.39 points, $p < 0.05$). According to HRV, the contribution of brainstem autonomic centers in the regulation of stress-response during AOP was significantly reduced ($p < 0.05$) and was characterized by the lack of activation of the sympathetic division of the ANS. In patients with MS, cerebral influences were dominating on HRV baseline records, evaluated by the domination of the VLF component in the spectrum. During AOP, VLF was almost leveled in both groups, and the VLF changes in patients before and after the AOP reached statistical significance ($p < 0.05$). **Conclusion.** The use of the Scheme is preferable in outpatient clinics to screen the large numbers of patients with MS, and then selected patients could be referred to the instrumental methods of investigation.

Keywords: autonomic nervous system, multiple sclerosis, autonomic dysfunction.

Распространенность вегетативных нарушений в различных популяциях пациентов с рассеянным склерозом (РС) достигает 97% [1]. Их возникновение связывают с демиелинизацией структур ЦНС, регулирующих функции вегетативной нервной системы (ВНС) [2–4].

Для исследования состояния ВНС предложено много методов, в том числе заполняемые врачом опросники и анкеты, воздействия на рефлексогенные зоны, кардиоинтервалография, определение вариабельности ритма сердца (ВРС) и др. Однако, не имея конкретных алгоритмов для обследования больных, практикующие врачи зачастую пренебрегают ими, хотя правильная оценка состояния ВНС может позволить выбрать опти-

мальную тактику лечения, прогнозировать течение заболевания и предупредить развитие фатальных осложнений.

При наличии вегетативной дисфункции в каждом конкретном случае необходимо уточнить этиологию и характер поражения и определить его уровень — центральный, сегментарный, парасимпатический или симпатический. При этом необходимо учитывать, что развитие реакций организма на внешние воздействия в значительной степени определяются взаимодействием ВНС и иммунной системы. В случае преобладания тонуса симпатической ВНС в лимфоцитах преобладают энергетические процессы, а парасимпатической — пластические [5].

Цель настоящей работы — оптимизация методов диагностики вегетативных нарушений у пациентов с РС.

Материал и методы

Наблюдали 46 больных, 15 мужчин и 31 женщину, с достоверным диагнозом РС по критериям МакДональда (2010). Ремиттирующий тип течения РС был у 41 пациента, вторично-прогрессирующий — у 5. Средний возраст больных был $33,35 \pm 9,9$ года, средний балл по расширенной шкале инвалидизации (EDSS) — $2,8 \pm 1,17$, длительность заболевания — $5,89 \pm 5,23$ года.

ПИТРС 1-й линии (интерфероны, глатирамера ацетат) лечились 38 (83%) пациентов, средствами 2-й линии (финголимод) — 8 (17%). В группу контроля вошли 24 здоровых, сопоставимых по полу и возрасту с основной группой пациентов.

Исследование вегетативной дисфункции осуществляли в три этапа. На первом этапе проводили осмотр пациента, заполняли опросник А.М. Вейна (1998) для выявления признаков вегетативных нарушений, включающую 13 пунктов. Сумма баллов в норме не должна превышать 25 [6]. На втором этапе исследовали ВРС на аппаратно-программном комплексе Поли-Спектр-Ритм (компания «Нейрософт»). Продолжительность записи составила 300 с согласно единым стандартам для анализа ВРС, принятым в 1996 г. на совместном заседании Европейского общества кардиологов и Североамериканского общества электрофизиологии и электрофизиологии [7]. Для оценки степени реактивности парасимпатического и симпатического отделов ВНС проводили активную ортостатическую пробу (АОП). При анализе ВРС оценивали временные и спектральные показатели, характеризующие парасимпатическое (RMSSD, pNN50, HF), симпатическое (LF) и общее вегетативное влияние надсегментарных структур на сердечный ритм (TP, VLF). Баланс симпатической и парасимпатической систем оценивали по показателям RRNN, LF/HF, SDNN, CV [8]. На третьем этапе было проведено сопоставление результатов схемы для выявления признаков вегетативных нарушений и показателей ВРС.

Результаты и обсуждение

Наличие вегетативной дисфункции было выявлено у 75% пациентов с РС. Общая сумма баллов по опроснику А.М. Вейна была выше у больных — $31,32 \pm 9,43$ по сравнению с контролем — $2,36 \pm 4,39$ ($p < 0,05$). Соответствующие признаки вегетативных нарушений представлены в **табл. 1**. При этом большинство пациентов сами жалоб вегетативного характера не предъявляли.

В состоянии покоя частотный спектр ВРС у пациентов с РС характеризовался адекватной работой симпатических (LF) и парасимпатических (HF) стволовых центров (**табл. 2**). О некотором дисбалансе ВНС можно было судить по достоверно более низким значениям интегрального показателя CV (%) у больных и тенденции к более высоким значениям HF, и, следовательно, наличию у них ваготонии. При проведении АОП оценивали в большей степени адекватность функционирования симпатического отдела ствола головного мозга, так как именно он отвечает за обеспечение вегетативной деятельности в условиях дополнительной нагрузки на организм [9]. Абсолют-

ный вклад стволовых вегетативных центров в нагрузочную регуляцию при выполнении АОП был заметно снижен ($p < 0,05$) и характеризовался отсутствием адекватной активации симпатического отдела ВНС в ответ на нагрузки.

Одновременно проводили анализ зависимости временных и спектральных показателей ВРС от длительности течения РС и прогрессирования заболевания (по шкале EDSS). Была выявлена обратная корреляция средней силы ($R=0,43$) между спектральными показателями, характеризующими общую мощность спектра (TP) и вагусную активность (HF), и тяжестью заболевания по шкале EDSS. Кроме того, у пациентов с более длительным течением РС регистрировались парасимпатическая недостаточность в виде более низких показателей pNN50, HF и снижение общей мощности спектра (TP).

С практической точки зрения данные результаты имеют большое значение. Во-первых, при снижении ВРС ухудшается качество регуляторных механизмов, а недостаточность парасимпатического отдела ВНС может быть причиной снижения «антиаритмической защиты» у пациентов с РС, и, как следствие, вместе с длительностью заболевания может возрастать риск кардиогенной летальности [10—13]. Во-вторых, данные ВРС можно использовать для оценки прогноза заболевания и на ранних этапах стратифицировать кардиогенный риск у пациентов с РС.

Центральную вегетативную регуляцию у пациентов с РС и в контроле оценивали по фоновым величинам показателей VLF и TP и при соответствующей нагрузке (АОП) [6, 7, 9, 14]. Эти данные отражены в **табл. 3**. У пациентов с РС при фоновой записи ВРС преобладали церебральные эрготропные влияния, оцениваемые по доминирующей в спектре VLF составляющей, при снижении активности сегментарных систем. При АОП этот показатель практически выравнивался в обеих группах, а изменения VLF у больных до и после АОП достигали достоверных различий ($p < 0,05$). Показатель суммарной активности нейрогуморальных влияний на сердечный ритм (TP) был ниже у больных, но достоверных различий не достигал. Следовательно, у пациентов с РС надсегментарный отдел ВНС характеризовался напряженным вегетативным равновесием в покое, что может косвенно указывать на наличие синдрома вегетативной дисфункции, и гиперактивацией при АОП, компенсируя недостаточность работы стволовых и/или барорефлекторных уровней (в частности, симпатические) в ответ на нагрузочные тесты.

При изучении связи показателей ВРС и признаков вегетативных нарушений было установлено, что показатели ВРС, характеризующие парасимпатический отдел ВНС (RMSSD и HF), были достоверно выше ($p < 0,05$) у пациентов с наличием локальной и генерализованной потливости. Лабильность АД сопровождалась более низкими значениями общей мощности спектра (TP) и высокочастотных колебаний (HF).

Проведенное исследование показало, что оба отдела ВНС — симпатический и парасимпатический — поражаются у пациентов с РС, что согласуется с результатами более ранних исследований. В частности, по мнению P. Flachenecker и соавт. [15], нарушения парасимпатического отдела ВНС у пациентов являются следствием поражения ЦНС при РС, а симпатическая дисфункция, вероятно, участвует в патогенезе заболевания. В многочис-

Таблица 1. Частота признаков вегетативных нарушений по опроснику А.М. Вейна

Клинические проявления	РС		Контроль		p*
	абс.	%	абс.	%	
Изменения окраски и состояния кожных покровов					
«сосудистое ожерелье»	15	31,9	1	4,5	0,01
окраска кистей, стоп	24	51,1	0	—	0,00001
Проявления дермографизма	18	38,3	1	4,5	0,00031
Степень потливости					
локальное повышение	29	61,7	3	13,6	0,00022
генерализованная	7	14,9	0	—	0,08
Изменения температуры тела					
субфебрилитет	4	8,5	0	—	0,2
подъемы температуры, возникающие внезапно в отсутствие соматических заболеваний	11	23,4	0	—	0,01
Ухудшение самочувствия при смене погоды	23	48,9	2	9,09	0,001
Плохая переносимость холода, жары, духоты	33	70,2	3	13,6	0,00002
Лабильность АД	5	10,6	0	—	0,1
Лабильность сердечного ритма (колебания пульса в начале и конце осмотра 10 уд/мин)	8	17	0	—	0,05
Наличие гипервентиляционного синдрома	20	42,5	1	4,7	0,001
Нарушение функции желудочно-кишечного тракта	10	21,3	0	—	0,02
Наличие вегетосудистых кризов, мигреней, склонностей к обмороку	15	31,9	0	—	0,001
Наличие повышенной тревожности, раздражительности, гневливости, несдержанности, чувства беспокойства, страха, резкие смены настроения, астения	29	61,7	1	4,6	0,00001
Повышенная нервно-мышечная возбудимость: симптом Хвостека, склонность к мышечным спазмам	18	38,3	0	—	0,0003

Примечание. * — критерий Фишера.

Таблица 2. Абсолютные спектральные мощности фоновых показателей LF и HF и особенности вегетативного обеспечения у пациентов с РС

Группа обследованных	LF, мс2/Гц		HF, мс2/Гц		LF/HF, у.е.	
	фон	АОП	фон	АОП	фон	АОП
Больные с РС	49,3 (38; 60)	71,4 (37; 86)*	50,3 (40; 62)	28,6 (14; 63)**	0,97(0,6; 1,5)	2,7 (0,6; 6,3)*
Контроль	58,9 (46; 72)	89,3 (83; 94)	41,1 (28; 55)	10,7 (6; 17)	1,4 (0,8; 1,9)	8,4 (4,7; 16)

Примечание. Здесь и в табл. 3: * — $p < 0,01$ при сравнении с группой контроля. Данные представлены в формате Ме (25; 75), где Ме — медиана, 25 и 75 — 25-й и 75-й процентиля.

Таблица 3. Значения показателей VLF, TP у пациентов с РС

Группа обследованных	VLF		TP	
	фон	АОП	фон	АОП
Больные с РС	458,5 (277; 684)	631 (284; 1187)	1366 (645; 3567)	1192 (709; 2386)
Контроль	687,5 (491; 1039)	687 (347; 1112)	1784 (1248; 2540)	1319 (593; 2408)

ленных работах подчеркивается, что вегетативные нарушения у пациентов с РС могут протекать субклинически и выявляться только при проведении специальных тестов. К наиболее тяжелым последствиям вегетативной дисфункции при РС относится синдром внезапной коронарной смерти (SUDIMS) [16].

В литературе, посвященной вегетативным нарушениям у пациентов с РС, отмечается зависимость степени выраженности парасимпатической дисфункции от тяжести и длительности течения заболевания, что связывают с увеличением объема очагов демиелинизации в полушариях и стволе мозга. J. De Seze и соавт. [17] выявили корреляцию между выраженностью вегетативной дисфункции и степенью аксональной дегенерации.

Обобщение приведенных данных позволяет говорить о важной роли ранней диагностики вегетативных нарушений при РС. Она позволяет скорректировать лечение и избежать тяжелых осложнений, а также может помочь в выборе лечения, в том числе потенциально кардиотоксичными препаратами (финголимод или митоксантрон). Лечение вегетативных нарушений при РС должно носить комплексный характер и основываться на индивидуализированном подходе. После оценки характера вегетативного дисбаланса с недостаточностью того или иного отдела следует применять нефармакологические и фармакологические методы лечения. Так, например, средиземноморская диета с низким потреблением животного жира может улучшить парасимпатическую функцию [18, 19].

Достаточное потребление воды может способствовать увеличению активности симпатического отдела ВНС [20]. Аэробные упражнения легкой и умеренной интенсивности, которые могут быть рекомендованы на более поздних стадиях заболевания, благотворно влияют на состояние пациентов со сниженной вагусной активностью [19, 21]. Интенсивные аэробные нагрузки усиливают активацию симпатической функции у пациентов с более низким симпатическим ответом на АОП [19, 22]. Из лекарственных средств антагонисты α_1 - и α_2 -адренорецепторов могут играть важную роль в лечении больных с низкой активностью симпатического отдела ВНС [23, 24].

Алгоритм анализа ВРС для детальной оценки состояния ВНС должен быть построен на ее структурно-иерархических уровнях. Надсегментарный уровень характеризуется нарушением баланса в состоянии расслабленного бодрствования и гиперактивацией при нагрузках с целью компенсации недостаточного влияния симпатической стволовой активности на вегетативное обеспечение деятельности, стволовой уровень — преобладанием парасимпатической активности в состоянии покоя и недостаточной активацией симпатического отдела ВНС при нагрузках.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

- Vieira B, Costa A, Videira G, Sá M, Abreu P. Prevalence of Autonomic Dysfunction in Patients with Multiple Sclerosis. *Acta Med Port.* 2015;28(1):51. doi: 10.20344/amp.5562
- Saari A, Tolonen U, Pääkkö E, Suominen K, Pyhtinen J, Sotaniemi K, Myllylä V. Cardiovascular autonomic dysfunction correlates with brain MRI lesion load in MS. *Clinical Neurophysiology.* 2004;115(6):1473-1478. doi: 10.1016/j.clinph.2004.01.012
- Vita G, Carolina Fazio M, Milone S, Blandino A, Salvi L, Messina C. Cardiovascular autonomic dysfunction in multiple sclerosis is likely related to brainstem lesions. *Journal of the Neurological Sciences.* 1993;120(1):82-86. doi: 10.1016/0022-510x(93)90029-x
- Haensch C, Jörg J. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis. *Journal of Neurology.* 2006;253(1):3-9. doi: 10.1007/s00415-006-1102-2
- Рагинене И.Г., Шилов С.Н., Камзалакова Н.И., Булыгин Г.В., Андрейчиков А.В. Регуляция вегетативной нервной системой индивидуальных проявлений иммунореактивности организма. *Сибирский медицинский журнал.* 2003;36(1):31-34.
- Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика. Руководство для врачей.* Под ред. Голубева В.Л. М.: Медицинское информационное агентство; 2010.
- Electrophysiology T. Heart Rate Variability: Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. *Circulation.* 1996;93(5):1043-1065.
- Rajendra Acharya U, Paul Joseph K, Kannathal N, Lim C, Suri J. Heart rate variability: a review. *Medical & Biological Engineering & Computing.* 2006;44(12):1031-1051. doi: 10.1007/s11517-006-0119-0
- Михайлов В.М. *Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения метода.* Иваново: Ивановская государственная медицинская академия; 2002.
- Brønnum-Hansen H, Hansen T, Koch-Henriksen N, Stenager E. Fatal accidents among Danes with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis.* 2006;12(3):329-332. doi: 10.1191/135248506ms1280oa
- Koch-Henriksen N, Brønnum-Hansen H, Stenager E. Underlying cause of death in Danish patients with multiple sclerosis: results from the Danish Multiple Sclerosis Registry. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 1998;65(1):56-59. doi: 10.1136/jnnp.65.1.56
- Grytten Torkildsen N, Lie S, Aarseth J, Nyland H, Myhr K. Survival and cause of death in multiple sclerosis: results from a 50-year follow-up in Western Norway. *Multiple Sclerosis Journal.* 2008;14(9):1191-1198. doi: 10.1177/1352458508093890
- Беленко Е.А., Воробьева О.В. Особенности вегетативного контроля сердечной деятельности у пациентов с ремиттирующей формой рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2012;112(3):68-71.
- Налбат А.В., Якупов Э.З. Особенности вегетативного гомеостаза у пациентов с хронической ишемией головного мозга. *Неврологический вестник. Журнал им. В.М. Бехтерева.* 2014;XLVI(1):28-33.
- Flachenecker P, Reiners K, Krauser M, Wolf A, Toyka K. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis is related to disease activity and progression of disability. *Multiple Sclerosis.* 2001;7(5):327-334. doi: 10.1177/135245850100700509
- Kaplan T, Berkowitz A, Samuels M. Cardiovascular Dysfunction in Multiple Sclerosis. *The Neurologist.* 2015;20(6):108-114. doi: 10.1097/nrl.0000000000000064
- de Seze J, Stojkovic T, Gauvrit J, Devos D, Ayachi M, Cassim F, Saint Michel T, Pruvo J, Guieu J, Vermersch P. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis: cervical spinal cord atrophy correlates. *Journal of Neurology.* 2001;248(4):297-303. doi: 10.1007/s004150170204
- Pellizzer A, Straznicki N, Lim S, Kamen P, Krum H. Reduced dietary fat intake increases parasympathetic activity in healthy premenopausal women. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1999;26(8):656-660. doi: 10.1046/j.1440-1681.1999.03103.x
- Sternberg Z. Promoting sympathovagal balance in multiple sclerosis: pharmacological, non-pharmacological, and surgical strategies. *Autoimmunity Reviews.* 2016;15(2):113-123. doi: 10.1016/j.autrev.2015.04.012
- Mathias C. A 21st century water cure. *The Lancet.* 2000;356(9235):1046-1048. doi: 10.1016/s0140-6736(00)02723-9
- Goit R, Paudel B, Khadka R, Roy R, Shrestwa M. Mild-to-moderate intensity exercise improves cardiac autonomic drive in type 2 diabetes. *Journal of Diabetes Investigation.* 2014;5(6):722-727. doi: 10.1111/jdi.12238
- James D, Munson S, Maldonado-Martin S, De Ste Croix M. Heart Rate Variability. *Research Quarterly for Exercise and Sport.* 2012;83(4):533-539. doi: 10.1080/02701367.2012.10599142
- Taneja I, Diedrich A, Black B, Byrne D, Paranjape S, Robertson D. Modafinil Elicits Sympathomedullary Activation. *Hypertension.* 2005;45(4):612-618. doi: 10.1161/01.hyp.0000158267.66763.63
- Rammohan K. Efficacy and safety of modafinil (Provigil(R)) for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: a two centre phase 2 study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 2002;72(2):179-183. doi: 10.1136/jnnp.72.2.179