

Рахматуллин А.Р., Бахтиярова К.З., Магжанов Р.В.

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
Республика Башкортостан, Уфа, Россия  
450000, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, 3

## Кардиоинтервалография у больных рассеянным склерозом

*Сердечно-сосудистые вегетативные симптомы существенно ухудшают качество жизни пациентов с рассеянным склерозом (РС) и в некоторых случаях представляют угрозу для жизни больного.*

*Цель исследования* — изучение сердечно-сосудистой вегетативной дисфункции с помощью кардиоинтервалографии у больных РС.

*Пациенты и методы.* Кардиоваскулярные тесты (КВТ) проведены 47 пациентам с РС (основная группа) и 22 здоровым (контрольная группа).

*Результаты.* Сравнительный анализ выявил достоверное уменьшение ( $p < 0,05$ ) у пациентов с РС показателей основных КВТ ( $K_{\text{дых}}$ ,  $K_{30:15}$  и  $K_{\text{вальс}}$ ). Проба с изометрическим сокращением характеризовалась статистически значимо более низкими показателями у них диастолического артериального давления; в 45% случаев выявлено грубое поражение сегментарного отдела вегетативной нервной системы.

*Заключение.* У пациентов с РС зарегистрировано достоверное снижение вагусной и симпатической активности.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз; сердечно-сосудистая вегетативная дисфункция; кардиоваскулярные тесты.

**Контакты:** Рахматуллин Айрат Разифович; [airatraxmatullin@rambler.ru](mailto:airatraxmatullin@rambler.ru)

**Для ссылки:** Рахматуллин АР, Бахтиярова КЗ, Магжанов РВ. Кардиоинтервалография у больных рассеянным склерозом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(3):39–42.

### *Cardiointervalography in patients with multiple sclerosis*

*Rakhmatullin A.R., Bakhtiyarova K.Z., Magzhanov R.V.*

*Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia  
3, Lenin St., Ufa 450000, Republic of Bashkortostan*

*Cardiovascular autonomic symptoms significantly impart quality of life in patients with multiple sclerosis (MR) and, in some cases, pose a threat to their life.*

*Objective:* to study cardiovascular autonomic dysfunction by cardiointervalography in MS patients.

*Patients and methods.* Cardiovascular tests (CVT) were carried out in 47 patients with MS (a study group) and in 22 healthy individuals (a control group).

*Results.* Comparative analysis revealed a significant reduction in the values of basic CVTs ( $C_{\text{resp}}$ ,  $C_{30:15}$ , and  $C_{\text{vals}}$ ) in MS patients ( $p < 0.05$ ). The isometric contraction test showed a statistically significant decrease in diastolic blood pressure; a severe lesion of the segmental area of the autonomic nervous system was detected in 45% of cases.

*Conclusion.* A significant decrease in vagal and sympathetic activities was recorded in patients with MS.

**Keywords:** multiple sclerosis; cardiovascular autonomic dysfunction; cardiovascular tests.

**Contact:** Airat Razifovich Rakhmatullin; [airatraxmatullin@rambler.ru](mailto:airatraxmatullin@rambler.ru)

**For reference:** Rakhmatullin AR, Bakhtiyarova KZ, Magzhanov RV. Cardiointervalography in patients with multiple sclerosis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2016;8(3):39–42.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-3-39-42>

Математический анализ сердечного ритма, который проводят методом кардиоинтервалографии, позволяет определить степень напряжения регуляторных систем, выявить скрытые нарушения адаптации организма к условиям внешней среды и прогнозировать развитие патологических изменений [1, 2].

У пациентов с рассеянным склерозом (РС) симптомы, связанные с изменениями вегетативной нервной системы (ВНС) встречаются в 45–97% случаев [3, 4], могут быть клинически выраженными или протекать субклинически [5]. Причиной возникновения дисфункции ВНС является де-

миелинизация специфических структур в ЦНС, участвующих в контроле и модуляции ВНС, таких как островок, передняя поясная и вентромедиальная префронтальная кора [6, 7], а также нижележащих центров, расположенных в миндалине, гипоталамусе, стволе мозга и спинном мозге [8]. Клинически вегетативная дисфункция проявляется при РС нарушением работы сердечно-сосудистой, желудочно-кишечной и мочеполовой систем [9]. У пациентов с РС по сравнению с общей популяцией повышен риск развития ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности [10]. Частота сердечно-сосудистых наруше-

Таблица 1. *Клиническая характеристика пациентов основной группы и здоровых (контрольная группа)*

Параметр	Основная группа (n=47)	Контрольная группа (n=22)
Мужчины/женщины	15/32	10/12
Возраст, годы	33 (16–60)	28,5 (19–60)
Длительность РС, годы	4 (0,5–13)	
Инвалидизация по шкале EDSS, баллы	3 (1–6)	

\*Данные представлены как медиана и диапазон.

Таблица 2. *Нормативные значения кардиоваскулярных проб [11]*

Проба	Норма*	Пограничное значение	Патологическое значение
$K_{\text{Льх}}$	>1,40	1,20–1,40	<1,20
$K_{30:15}$	>1,35	1,35–1,2	<1,20
$K_{\text{Вальс}}$	>1,70	1,30–1,70	<1,30
Ортостатическая проба (САД снижение)	≤10	11–25	>25
Проба с изометрическим сокращением (ДАД повышение)	≥15	10–14	<10

\*После 40 лет показатели ЧСС-тестов снижены на 0,1.

ний при РС достигает 49% [8], а их описания в литературе встречаются намного реже, чем данные о неврологических проявлениях у этих пациентов. Сердечно-сосудистая вегетативная дисфункция может протекать субклинически (т. е. выявляться только с помощью диагностических методик), а также приводить к внезапной коронарной смерти (SUDIMS) [5]. Ранняя диагностика вегетативных нарушений при РС позволит скорректировать лечение и избежать тяжелых осложнений, в том числе вызванных потенциально токсичными для сердечной функции препаратами финголимод или митоксантрон, используемыми при РС.

**Цель** исследования – изучение сердечно-сосудистой вегетативной дисфункции с помощью кардиоинтервалографии у больных РС.

**Пациенты и методы.** В основную группу включено 47 пациентов с ремиттирующим РС и вторично-прогрессирующим РС, среди которых было 32 женщины и 15 мужчин: средний возраст –  $32,8 \pm 10,04$  года; средняя продолжительность заболевания –  $5,2 \pm 3,6$  года; средний балл по шкале инвалидизации EDSS (Expanded Disability Status Scale) –  $3,03 \pm 1,4$ . Все пациенты состояли на учете в Республиканском центре рассеянного склероза (Уфа) и имели достоверный диагноз РС по критериям МакДональда (2010). Контрольную группу составили 22 здоровых добровольца, сопоставимых с пациентами основной группы по возрасту и полу (табл. 1).

**Критериями исключения** из исследования были наличие заболеваний сердца, сахарного диабета, почечной, печеночной недостаточности, периферических полиневропатий и прием лекарственных препаратов (антихолинергические, гипотензивные, антиаритмические средства, антидепрессанты, бета-блокаторы, диуретики, симпатомиметики, парасимпатомиметики и др.).

Функциональное состояние ВНС определяли с помощью кардиоваскулярных тестов – КВТ (аппаратно-программный комплекс «Поли-Спектр-8», стандартная методика проведения пробы по Ewing) [11, 12]. Выполняли фоновую запись variability ритма сердца в течение 5 мин, затем пробу с глубоким управляемым дыханием (6 в минуту), пробу Вальсальвы, измеряли артериальное давление (АД). В заключение проводили пробу с изометрической нагрузкой.

При анализе учитывали следующие параметры (табл. 2):

1) разброс интервалов R–R при глубоком дыхании с вычислением коэффициента  $K_{\text{Льх}}$ ;

2) изменение частоты сердечных сокращений (ЧСС) при вставании с вычислением отношения длительности интервалов R–R на 30-м и 15-м ударах от начала вставания ( $K_{30:15}$ );

3) пробу Вальсальвы с вычислением коэффициента Вальсальвы как отношения максимального по продолжительности интервала R–R после пробы к минимальному по продолжительности во время пробы ( $K_{\text{Вальс}}$ ).

Проба Вальсальвы является интегральным показателем функционирования симпатического и парасимпатического механизмов барорефлексов;

4) ортостатическую пробу с вычислением разницы систолического АД (САД) в положении лежа и стоя. Проба оценивает симпатическую вазоконстрикторную функцию. Ее нормальные показатели предполагают также интактность стволовых барорефлекторных механизмов;

5) пробу с изометрическим сокращением (испытуемый сжимает динамометр с усилием 30% от максимального на протяжении 3 мин и в это время регистрируется АД). Оценивается увеличение уровня диастолического АД (ДАД) во время пробы по отношению к его уровню до нее. Проба характеризует симпатическую функцию [12].

Больные РС были разделены на подгруппы: пациенты в стадии ремиссии и обострения, а также пациенты с различной степенью тяжести заболевания – легкой (EDSS < 2), средней (EDSS 2–4,5) и тяжелой (EDSS > 4,5). Для обработки результатов использовали интегрированный статистический пакет Statistica for Windows. Результаты представлены в виде среднего значения, стандартного отклонения, медианы, нижнего (25%) и верхнего (75%) квартилей.

**Результаты и обсуждение.** По данным КВТ, при которых был зафиксирован положительный результат ≥ 2 ЧСС-тестов и 1–2 АД-тестов, грубое поражение ВНС выявлено у 22 (45%) у пациентов с РС [12]. В группе контроля подобных изменений не было (табл. 3).

Сравнительный анализ основных показателей ( $K_{\text{Льх}}$ ,  $K_{30:15}$  и  $K_{\text{Вальс}}$ ) выявил статистически значимое их уменьшение у больных РС ( $p < 0,05$ ). Ортостатическая проба с вычислением разницы САД в положении лежа и стоя не имела статистически значимых различий ( $p = 0,362$ ). Проба с

Таблица 3. Результаты КВТ (ЧСС-тестов)

ЧСС-тесты	Основная группа (n=47)			Контрольная группа (n=22)			Критерий Манна–Уитни
	медиана	диапазон	25%–75%	медиана	диапазон	25%–75%	
$K_{\text{max}}$	1,19	0,00–2,26	1,06–1,29	1,40	1,38–2,17	1,4–1,47	$p=0,000001$
$K_{30:15}$	1,07	0,95–2,07	1,03–1,17	1,35	1,20–2,38	1,34–1,40	$p=0,000006$
$K_{\text{Вальс}}$	1,39	0,98–2,71	1,06–1,88	1,70	1,20–6,34	1,60–1,77	$p=0,01$

изометрическим сокращением показала увеличение ДАД лишь у 33 (70%) пациентов с РС, у 14 (30%) пациентов после изометрической нагрузки АД не изменилось или снизилось. Повышение ДАД у больных было более чем в 2 раза меньше, чем у здоровых ( $p=0,001$ ). Парадоксальные изменения ДАД могут быть объяснены сниженной активностью симпатического отдела автономной нервной системы у больных РС.

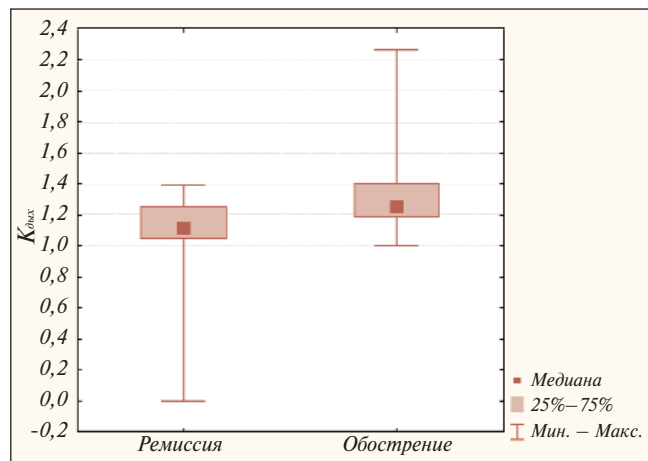
Показатель парасимпатической активности  $K_{\text{max}}$  оказался достоверно более низким у больных РС в стадии ремиссии ( $p=0,007$ ; см. рисунок). Вероятно, это обусловлено повышением «защитной» парасимпатической активности в период обострения заболевания. Статистически значимой корреляции показателей КВТ со степенью инвалидизации (EDSS) не выявлено.

**Заключение.** По данным КВТ, грубое поражение сегментарного отдела ВНС обнаружено у 45% больных РС, что, безусловно, способствует нарушению у них процессов адаптации. Недостаточность функции парасимпатического отдела ВНС выражается в более низких значениях  $K_{\text{max}}$ ,  $K_{30:15}$ . Наши данные согласуются с результатами более ранних исследований функции ВНС методом вариабельности ритма сердца [13–16]. Известно, что вагусное влияние повышает порог фибрилляции желудочков и обеспечивает «антиаритмическую защиту». Вагусная активность находится в тесной связи с патогенезом внезапной сердечной смерти (SUDIMS), описанной у пациентов с РС [9]. Больные РС составляют группу риска, и раннее выявление у них признаков сердечно-сосудистой вегетативной дисфункции требует особого внимания.

Снижение активности симпатического отдела ВНС отражает проба с изометрическим сокращением. Известно, что симпатическая нервная система играет существенную роль в регуляции иммунного ответа. Имеется достаточно доказательств того, что активация симпатической нервной системы оказывает иммуносупрессивный эффект [17].

Больные РС находятся в группе риска и требуют особого внимания в отношении раннего выявления признаков дисфункции системы, регулирующей работу сердца и сосудов. Не менее важной представляется терапия основного заболевания – РС, – при этом нужно помнить о возможном кардиотоксичном действии препаратов, модулирующих течение заболевания. В частности, это относится к препарату финголимод, который требует непрерывного и длительного применения при РС [16, 18]. Так, клинически незначимые изменения сердечно-сосудистой деятельности в виде преходящих нарушений проводимости, эпизодов суправентрику-

лярных и желудочковых экстрасистол, артериальной гипотензии наблюдались у большинства пациентов, получавших финголимод и не имевших кардиологических заболеваний [19]. В настоящее время активно обсуждается связь между началом приема финголимода и случаями внезапной или необъяснимой смерти у больных, получающих терапию данным препаратом в течение 1 дня – 45 мес, которые зарегистрированы в Европе и США. Большая часть смертей и сердечно-сосудистых нарушений отмечена у пациентов,



$K_{\text{max}}$  у пациентов с РС в период обострения и ремиссии

имевших подобные нарушения в анамнезе или одновременно получавших другие препараты. Дополнительные исследования вегетативного контроля сердечной деятельности крайне необходимы у пациентов данной группы, в том числе для оценки безопасности лечения [20, 21].

Таким образом, проведение КВТ позволяет количественно оценить функцию сегментарного отдела ВНС в регуляции сердечной деятельности у больных РС. С помощью КВТ можно определить, насколько выражено напряжение адаптационно-приспособительных механизмов, подобрать более эффективное лечение и оценить прогноз заболевания. Развитие вегетативных нарушений в дебюте РС доказывает актуальность более тщательного их исследования и возможного использования как предиктора тяжести течения РС. Подобные исследования, включенные в рутинную практику, вероятно, помогут определить прогрессирующие заболевания, эффективность лечения, а также предотвратить осложнения и побочные эффекты кардиотоксичных препаратов, используемых в лечении РС.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Голубева ВЛ. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика: руководство для врачей. Москва: МИА; 2010. 640 с. [Golubeva VL. *Vegetativnye rasstroistva: klinika, lechenie, diagnostika: rukovodstvo dlya vrachei* [Autonomic disorders: clinical, treatment, diagnosis: a guide for physicians]. Moscow: MIA; 2010. 640 p.]
2. Данилов АБ, Окнин ВЮ, Садеков РК. Кардиоваскулярные пробы при некоторых формах патологии. Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1991;(5):22-5. [Danilov AB, Oknin VYu, Sadekov RK. Cardiovascular samples in some forms of pathology. *Zhurnal nevropatologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 1991;(5):22-5. (In Russ.)].
3. De Seze J, Stojkovic T, Gauvrit JY, et al. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis: cervical spinal cord atrophy correlates. *J Neurol*. 2001 Apr;248(4):297-303.
4. Pinter A, Cseh D, Sarközi A, et al. Autonomic dysregulation in multiple sclerosis. *Int J Mol Sci*. 2015 Jul 24;16(8):16920-52. doi:10.3390/ijms160816920.
5. Kaplan TB, Berkowitz AL, Samuels MA. Cardiovascular dysfunction in multiple sclerosis. *Neurologist*. 2015 Dec;20(6):108-14. doi:10.1097/NRL.0000000000000064.
6. Saari A, Tolonen U, Pääkkö E, et al. Cardiovascular autonomic dysfunction correlates with brain MRI lesion load in MS. *Clin Neurophysiol*. 2004 Jun;115(6):1473-8.
7. Vita G, Fazio MC, Milone S, et al. Cardiovascular autonomic dysfunction in multiple sclerosis is likely related to brainstem lesions. *J Neurol Sci*. 1993 Dec 1;120(1):82-6.
8. Haensch CA, Jorg J. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2006 Feb;253 Suppl 1:13-9.
9. Flachenecker P, Rufer A, Bihler I, et al. Fatigue in MS is related to sympathetic vasomotor dysfunction. *Neurology*. 2003 Sep 23;61(6):851-3.
10. Marrie RA, Reider N, Cohen J. A systematic review of the incidence and prevalence of cardiac, cerebrovascular, and peripheral vascular disease in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2015 Mar;21(3):318-31. doi:10.1177/1352458514564485. Epub 2014 Dec 22.
11. Михайлов ВМ. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения. Иваново: Ивановская государственная медицинская академия; 2002. 183 с. [Mikhailov VM. *Variabel'nost' ritma serdtsa: opyt prakticheskogo primeneniya* [The heart rate variability: experience of practical application]. Ivanovo: Ivanovskaya Gosudarstvennaya Meditsinskaya Akademiya; 2002. 183 p.]
12. Ewing DJ, Martin CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care*. 1985 Sep-Oct;8(5):491-8.
13. Flachenecker P, Reiners K, Krauser M, et al. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis is related to disease activity and progression of disability. *Mult Scler*. 2001 Oct;7(5):327-34.
14. McDougall AJ, McLeod JG. Autonomic nervous system function in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2003 Nov 15;215(1-2):79-85.
15. Tombul T, Anlar O, Tuncer M, et al. Impaired heart rate variability as a marker of cardiovascular autonomic dysfunction in multiple sclerosis. *Acta Neurol Belg*. 2011 Jun;111(2):116-20.
16. Беленко ЕА, Воробьева ОВ. Особенности вегетативного контроля сердечной деятельности у пациентов с ремитирующей формой рассеянного склероза. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;(112):68-71. [Belenko EA, Vorob'eva OV. Features of autonomic control of cardiac activity in patients with remitting disseminated form of multiple sclerosis. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;(112):68-71. (In Russ.)].
17. Chelmicka-Schorr E, Arnason BG. Nervous system-immune system interactions and their role in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1994;36 Suppl:S29-32.
18. Котов СВ, Якушина ТИ, Лиждвой ВЮ. Ребаунд-феномен и восстановление активности рессеянного склероза при прекращении терапии финголимодом. Русский медицинский журнал. 2014;(22):1596-9. [Kotov SV, Yakushina TI, Lizhdvoi VYu. Rebound-phenomenon and the recovery of activity of multiple sclerosis during the therapy with fingolimod. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2014;(22):1596-9. (In Russ.)].
19. Котов СВ, Федорова СИ, Якушина ТИ, Лиждвой ВЮ. Опыт применения финголимода (гилениа) у пациентов с ремитирующим течением рассеянного склероза. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013;(2):74-8. [Kotov SV, Fedorova SI, Yakushina TI, Lizhdvoi VYu. Experience in the use of fingolimod (gilenia) in patients with relapsing-remitting course of multiple sclerosis. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013;(2):74-8. (In Russ.)].
20. Бойко АН. Рекомендации по использованию препарата финголимод (Гилениа) для патогенетического лечения рассеянного склероза. Медицинский совет. 2012;(4):77-82. [Boiko AN. Recommendations for the use of fingolimod (Gilenia) for pathogenetic treatment of multiple sclerosis. *Meditsinskii sovet*. 2012;(4):77-82. (In Russ.)].
21. Попова ЕВ, Бойко АН, Бойко ОВ. Результаты рандомизированного многоцентрового сравнительного исследования переносимости и безопасности препарата Гилениа (финголимод) у пациентов с ремитирующим рассеянным склерозом (ГИМН). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015;115(2):45-50. [Popova EV, Boiko AN, Boiko OV. The results of a randomized multicenter comparative study of the tolerability and safety of the drug Gilenia (fingolimod) in patients with remitting disseminated sclerosis (GIMN). *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(2):45-50. (In Russ.)].

Поступила 1.08.2016

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.