МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

КАТЕДРА ПО НЕВРОЛОГИЯ

Ръководител Катедра: Акад. проф. д-р Лъчезар Трайков, дмн

Д-р Петър Ангелов Дамянов

КАРДИОВАСКУЛАРНИ АВТОНОМНИ НАРУШЕНИЯ ПРИ МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд

за присъждане на образователна и научна степен "Доктор"

професионално направление 7.1. Медицина

Научен ръководител:

Акад. проф. д-р Иван Миланов, дмн

София, 2019

Дисертационният труд е написан на 144 машинописни страници, включващи 24 таблици, 36 фигури и 3 приложения.
Библиографският списък съдържа 305 литературни източника, от които 11 на кирилица и 294 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за защита на заседание на Катедрата по неврология на МФ при Медицински университет – София на 30.10.2018 г.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои

на 09 януари 2019 г. от 12.00 часа в аудитория "Проф. Г. Ганев" на УМБАЛНП "Свети Наум", пред научно жури в състав:

1. Доц. д-р Д. Богданова, дм (становище)
2. Доц. д-р Н. Топалов, дм (рецензия)
3. Доц. д-р И. Райчев, дм (рецензия)
4. Проф. д-р П. Стаменова, дмн (становище)
5. Проф. д-р С. Янчева, дмн (становище)

Материалите по защитата са публикувани на интернет страницата на МУ – София и са на разположение на интересуващите се в библиотеката на УМБАЛНП "Свети Наум", гр. София.

Забележка: Номерацията на фигурите и таблиците не съответства на тази в дисертационния труд.
Номерацията на литературните източници съответства на литературата в дисертацията.

СЪДЪРЖАНИЕ

Списък на използваните съкращения..... 4
Въведение..... 5
I. Цел и задачи..... 6
II. Клиничен контингент..... 7
III. Методи на изследване..... 8
IV. Резултати..... 13
1. Демографски и клинични характеристики на изследваните пациенти.... 13

2. Резултати от оценката на субективните автономни симптоми..... 14
3. Резултати от кардиоваскуларните автономни тестове..... 18
4. Резултати от мониторирането на АН, СЧ и времевите и честотните показатели на ВСЧ..... 23

5. Ортостатичен интолеранс..... 30
6. Синдром на умора..... 32
7. Кардиоваскуларна автономна дисфункция и

имуномодулираща терапия..... 35

8. Кардиоваскуларни тестове и МРТ находка..... 36
V. Обсъждане..... 40
1.Субективни автономни симптоми..... 40
2. Кардиоваскуларни автономни тестове..... 41
3. Зависимост на КВТ от продължителността, тежестта

и формата на МС..... 43

4. Оценка на сипматико-вагалния баланс с изследване на ВСЧ..... 44
5. Ортостатичен интолеранс и кардиоваскуларни нарушения 46
6. Кардиоваскуларна дисфункция и синдром на умора при МС..... 47
7. Кардиоваскуларна автономна функция и влияние
на имуномодулиращата терапия..... 49
8. Автономни нарушения и МРТ промени..... 49
VI. Изводи..... 51
VII. Приноси..... 52
Публикации и научни съобщения свързани с дисертационния труд..... 53
Summary..... 54

Списък на използваните съкращения

АН - артериално налягане

АНС - автономна нервна система

ВСЧ - вариабилност на сърдечната честота

ДАН - диастолно артериално налягане

ЕКГ - електрокардиограма

МРТ – магнитнорезонансна томография

МС – множествена склероза

НТС – ядро на солитарния тракт

ОТ – ортостатичен тест

САН – систолно артериално налягане

СЧ - сърдечна честота

СХУ - синдром на хронична умора

ЦАМ - централна автономна мрежа

ЦНС – централна нервна система

COMPASS 31 (Composite Autonomic Symptom Score 31) - въпросник за оценка на автономните симптоми

EDSS (Expanded disability status scale) – скала за количествено отчитане на увредата на неврологичните функции на Kurtzke

E-I разлика – разлика на СЧ при издишване/вдишване

индекс 30:15 - отношението на СЧ на 30-ти и 15-ти сърдечен удар след изправянето

FSS - Fatigue severity scale - скала за изследване на тежестта на умората

HF – висока честота

LF - ниска честота

LF/HF - отношението м/у ниска и висока честота от спектъра

TP – обща мощност на спектъра

SDRR - средно отклонение на R-R интервала

ВЪВЕДЕНИЕ

Множествената склероза (МС) е хронично, възпалително, демиелинизиращо заболяване на централната нервна система (ЦНС) и може да има в клиничната си картина симптоми на автономна дисфункция.

Увреждания при МС могат да засегнат мозъчни структури, които са част от централната автономна мрежа и да доведат до нарушена регулация на много функции, които са под контрола на автономната нервна система (АНС). При пациентите с МС често са установявани уринарни, гастроинтестинални, сексуални, судомоторни, зенични и кардиоваскуларни нарушения. Уринарните и сексуалните нарушения са особено стресиращи за болните, ограничават тяхната активност и имат съществена роля по отношение на общата им дисфункция и качество на живот. Клиничната роля на останалите автономни симптоми, включително кардиоваскуларните, е по-слабо изяснена.

В различни проучвания е установено, че абнормностите в кардиоваскуларните автономни тестове при пациенти с МС са хетерогенни и вариабилни. Резултатите от проведените изследвания показват дисфункция на парасимпатиковата и симпатиковата АНС в различна степен и честота. Корелацията на кардиоваскуларните нарушения с формата, тежестта и продължителността на МС варира в широк диапазон.

Връзката на кардиовакуларните нарушения и синдрома на умора при МС е вероятна, но слабо проучена.

Наличието и тежеста на кардиоваскуларните нарушения корелира в слаба степен с локализацията и броя на демиелинизиращите лезии в ЦНС. Някои изследователи свързват автономната увреда с наличието на лезии в мозъчния ствол, докато други не потвърждават тази взаимовръзка.

Съвременното клиничното изследване на АНС се извършва в оборудвани лаборатории чрез прилагане на стандартизирани тестове, с които могат количествено и обективно да се изследват автономните функции. Кардиоваскуларната автономна дисфункция е обикновено асимптомна в началните стадии на МС, като нейното установяване в по-късните стадии на заболяването е свързано със сигнификантно увреждане на АНС. Едновременното прилагане на класически автономни тестове и изследване на вариабилността на сърдечната честота с мощностен спектрален анализ допринася за комплексното изследване на кардиоваскуларните функции и оценката на кардиоваскуларните нарушения в клиничната картина на МС.

I. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Основната цел на настоящето изследване е да се определи честотата и тежестта на кардиоваскуларните автономни нарушения при болни с множествена склероза, да се проучи връзката на кардиоваскуларната дисфункция със синдрома на умора и да се потърси корелация между броя и локализацията на демиелинизиращите лезии в ЦНС с резултатите от кардиоваскуларните автономни тестове.

ЗАДАЧИ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

1. Да се установи честотата на автономните нарушения при болни с МС чрез използването на валидиран на български език въпросник COMPASS 31-BG.
2. Да се определи тежестта и вида (симпатикова или парасимпатикова) на кардиоваскуларната дисфункция чрез прилагането на стандартизирани кардиоваскуларни автономни тестове и използването на специализирана апаратура и компютърна програма за оценка на ВСЧ чрез спектрален анализ при болни с МС, сравнени с група от здрави контроли на същата възраст.
3. Да се потърси връзка между установените кардиоваскуларни нарушения с възраста и пола на пациентите, продължителността, тежестта и формата на заболяването.
4. Да се установи честотата на синдрома на умора при болните с МС и да се проучи връзката му с кардиоваскуларната дисфункция.
5. Да се потърси корелация между резултатите от проведените кардиоваскуларни автономни тестове с броя и локализацията на демиелинизиращите лезии в ЦНС, и мозъчната и спинална атрофия.

II. КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ

В изследването бяха включени пациенти с множествена склероза, съобразно следните критерии:

Документирана диагноза МС съобразно ревизираните критерии на McDonald от 2010 г.;

Болни с пристъпно-ремитентен и вторично-прогресиращ ход на заболяването;

Да не са получавали пристъп на заболяването и да не са провеждали лечение с кортикостероиди през последните 4 седмици, преди провеждане на изследването;

Изключване на соматични заболявания, които могат да окажат влияние върху кардиоваскуларните тестове: остра или хронична дихателна недостатъчност, изразен сърдечен проблем като брадикардия, AV блок и хронична сърдечна недостатъчност, бъбречна недостатъчност, захарен диабет;

Да не приемат лекарства, повлияващи автономната нервна система: бетаблокери, симпатикомиметици, симпатиколитици, антихолинергични медикаменти, трициклични антидепресанти или тези лекарства (ако е целесъобразно) да бъдат спрени 12 часа преди изследването;

Да не са приемали храна, кафе и никотин 3-4 часа преди изследването;

Възраст над 18 години.

За контроли бяха включени група здрави лица на възраст над 18 години, които не са приемали 12 часа преди изследването лекарства, повлияващи сърдечносъдовата и автономната нервна система, както храна, кафе и никотин 3-4 часа преди провеждане на кардиоваскуларните тестове.

След като беше установено, че лицето покрива критериите за включване, всички участници в изследването бяха подробно запознати с дизайна на проучването и дадоха информирано съгласие за доброволно участие.

В настоящето проучване са включени общо 91 пациенти с диагноза МС, подбрани от амбулаторни пациенти на Кабинет по множествена склероза и стационарни пациенти от Клиника за двигателни нарушения и Отделение за физиотерапия и рехабилитация на УМБАЛНП "Св.Наум".

Изследвана беше контролна група от 38 здрави лица. За по-детайлна съпоставка с резултатите от мощностния спектрален анализ на болните с МС, бяха използвани данните на 29 контроли при аналогично предходно проучване (систематизирана база данни на Кабинет по невросонография и изследване на автономната нервна система на УМБАЛНП "Св.Наум"), след съгласуване с авторите.

III. МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ

1. Клинични методи

1 .1. Анамнеза. Снемането на социо-демографски и клинични данни: възраст, пол, форма и продължителност на заболяването, уточняване на вида и продължителността на използваната терапия. Анамнезата включва данни от отговорите на пациента, както и данни от наличната медицинска документация.

1.2 Събиране на подробна анамнеза за автономните функции– кардиоваскуларни, терморегулаторни, гастроинтестинални, уринарни, сексуални, зенични – съобразно специално разработен Фиш (Приложение 1).

1.3. Соматичен и пълен неврологичен статус с определяне на тежестта на неврологичната увреда съобразно скалата за количествено отчитане на увредата на неврологичните функции (EDSS).

Болните бяха разделени на 3 групи спрямо EDSS: лека (0-2,5), умерено тежка, (3-5,5) и тежка (6-7,5) степен на увреда, а спрямо продължителността на заболяването на 2 групи: под и над 5 години.

2. Методи за самооценка

Използвани са 3 стандартизирани въпросника:

2.1 Въпросник за оценка на автономните симптоми: COMPASS 31-BG (Приложение 2).

За изследването на честотата и превалирането на автономните симптоми при пациентите и контролите е използван българският вариант на въпросника COMPASS 31, който е валидиран при 63 болни с МС и 40 здрави лица. COMPASS 31 съдържа 31 въпроса за различни автономни симптоми, разпределени в 6 подскали (домейни): ортостатичен интолеранс (4 въпроса), вазомоторна дисфункция (4), секретомоторна дисфункция (4), гастроинтестинална дисфункция, включваща гастропареза, диария и запек (12), уринарна дисфункция (3) и зенична дисфункция (5) Общата оценка на въпросника е от 0 до 100, като по-висока оценка означава по-силно изразени симптоми. Оценката по отделните подскали е в зависимост от клиничната значимост на отделните симптоми.

2.2.Скала за изследване на тежестта на умората – Fatigue severity scale (FSS) (155) (Приложение 3). Общоприето е средна оценка по-висока или равна на 4 да показва наличието на клинично значима умора (27,186,259).

2.3. Оценка на степента на депресивност при болните е направена със скалата за депресия на Beck - Beck Depression Inventory-II (BDI-II).

3. Изследване на кардиоваскуларната автономна функция

Изследването се проведе в Кабинет по невросонография и изследване на автономната нервна система на УМБАЛНП "Св.Наум". За да се избегнат големи флуктуации, тестовете бяха извършвани при стандартизирани условия между 9.00 и 13.00 ч., при нормална температура и спазване на тишина.

Изследването на промените в АН и пулса бяха отчитани и мониторирани в реално време чрез автоматичен маншет за артериално налягане и сензор за тонометрия на радиалната артерия (Colin 7000, Medical Instruments Group, USA). За измерване на вариабилноста на R-R интервалите са провеждани краткотрайни 5 минутни ЕКГ записи с използването на стандартни електроди, поставени под дясна и лява клавикула и на лява и дясна подбедрица, като данните са отвеждани и дигитализирани чрез аналогово-цифров преобразувател (MP 100, Biopac system Inc, USA) с честота на семплиране 320 Hz, записвани и архивирани в персонален компютър и анализирани в последствие чрез специализирана софтуерната програма ACQ.

3.1. Кардиоваскуларни автономни тестове

След заемане на легнало положение от изследваното лице върху автоматична повдигаща се маса и изчакване за нормализиране и стациониране на стойностите на АН и пулса, се проведоха кардиоваскуларни автономни тестове в следната последователност:

Изследване в покой

Регистриране на непрекъснат 5 минутен ЕКГ запис за оценка на вариабилността на СЧ при нормално дишане.

Дълбоко дишане

Изследваният започва да диша дълбоко и ритмично с честота 6 цикъла в минута (5 секунди вдишване и 5 секунди издишване) с продължителност 3 минути, като е провеждан непрекъснат 5 минутен ЕКГ запис. Разликата между максималната СЧ при вдишване (съответно най-късия R-R интервал) и минималната СЧ при издишване (съответно най-дългият R-R интервал) служат за оценка на респираторната синусова аритмия (E-I). Като променлива е взета средната стойност на тази разлика при 5 последователни дихателни цикъла. Стойности под 10 удара/мин. са приети за абнормни, а между 11 и 14 удара/мин. - за гранични (88,124).

Ортостатичен тест

Активно изправяне на пациента, възможно най-бързо от легнало в право положение на тялото, с продължителност 5 минути. Стойностите на АН са мониторирани на първата, втората, третата и петата минута и е извършен 5 минутен ЕКГ запис. Отношението на най-дългия R–R интервал около 30 (20–40) сърдечен удар отнесен към най-късия R–R интервал около 15 (10–20) сърдечен удар е индексът (30:15), отразяващ интегритета на парасимпатиковата

кардиовагална функция. Стойности под 1 са смятани за абнормни, а между 1,01 и 1,04 за гранични (88,299). Реактивността на АН е изчислена като е отчетено най-изразеното спадане (или най-слабото покачване на систолното и диастолното АН) след изправянето, за оценка на симпатиковата вазоконстрикторна функция. За наличие на ортостатична хипотония се прие понижението на систолното АН с повече от 20 mmHg или на диастолното АН с повече от 10 mmHg през първите 3 минути от ортостатичния тест (159,274). При пациентите с изразена неврологична увреда е извършван пасивен ортостатичен тест (Tilt table) с бързо повдигане на автоматичната маса на 70^0.

Проба на Valsalva

В седнало положение, изследваното лице поддържа експираторно налягане 40 mmHg за 15 секунди, чрез постоянно издишване в мундщук, който е свързан с манометър, като паралелно се извършва ЕКГ запис. За оценка на парасимпатиковия сърдечен контрол се изчислява индексът на Valsalva - отношението на най-високата СЧ (най-късият R-R интервал) в края на издишването спрямо най-ниската СЧ (най-дългият R-R интервал) през първите 20 секунди след прекратяване на експираторното усилие. Стойности под 1,45 за пациенти на възраст между 41 и 60 год. и стойности под 1,50 за пациенти на възраст под 40 год. са приети за абнормни (60,99).

Изометрично мускулно съкращение (динамометрия)

В седнало положение изследваното лице поддържа постоянна мускулна контракция за период от 3 минути (или докато издържи), чрез стискане на динамометър с едната ръка, на 30% от предварително определената максимална контракция. На противоположната ръка е измервано АН на 2-ра и 3-та минута от динамометрията. За променлива е използвана най-голямото покачване на диастолното АН в края на 3–минутния период. Стойности под 10 mmHg са приети за абнормни, а между 11 и 15 mm Hg. - за гранични (88).

Между тестовете е осигуряван 5-минутен покой за нормализиране на пулса и артериалното налягане.

3.2.Компютърна обработка на данните от автономните тестове

След провеждане на тестовете, регистрираните 5-минутни ЕКГ записи бяха внимателно прегледани, като бяха отстранени артефактите. По-нататъшната обработка на записаните на програмата Acq ЕКГ записи беше извършена със софтуерна програма Биона Кардио Мини (Биотроника ООД).

Въз основа на продължителността на RR интервалите, автоматично бяха изчислени параметрите във времевата област: средната сърдечна честота, среден R-R интервал, средно отклонение на R-R интервала (SDRR), както и честотните спектрални параметри: ниска честота LF (0.04-0.15 Hz), висока

честота HF (0.15-0.4 Hz), отношението на нискочестотните към високочестотните компоненти на спектъра (LF/HF) и общата мощност на спектъра - Total power (TP).

Мощностните спектрални данни са изчислени със спектрален анализ чрез бързи трнсформации на Фурие (FFT).

Мощността на спектралните компоненти е отразена както в абсолютни (ms^2), така и в нормализирани единици (nu). Нормализирането на LF и HF мощности (LFnu, HFnu) се представя като отношение на LF или HF, разделена на сумата от тях (LF + HF) и умножено по 100 (274). Нормализираните единици представляват относителната стойност на LF и HF мощност в проценти спрямо общата спектрална мощност.

3.3. Оценка на кардиоваскуларната автономна функция

За оценка на парасимпатиковия сърдечен контрол са взети резултатите от трите кардиовагални теста: E-I разлика, индекс на Valslava и отношението 30:15. За оценка на симпатиковата вазомоторна функция са отчетени промените на АН при ортостатичния тест и изометричното мускулно съкращение.

От проведения анализ на ВСЧ във времевата и честотната област бяха анализирани: SDRR, свързан със симпатиковата и парасимпатиковата модулация на СЧ; TP - отразяващ общата вариабилност на всички спектрални компоненти, LF компонент - отразяваща симпатиковите и парасимпатиковите влияния върху СЧ; HF компонент - основно свързан с парасимпатиковите сърдечни модулации и отношението LF/HF, като индекс на симпатико-вагалния баланс.

3.4 Оценка на находката от МРТ

За анализ на връзката на кардиоваскуларната дисфункция с патоморфологичните промени при МС бяха включени пациенти с МРТ до 3 месеца преди провеждане на автономното изследване, като през този период те не са имали пристъп на заболяването. Броят и локализализацията на хиперинтезните Т2 лезии в МРТ бяха оценени от невролентгенолог с опит в областта на МС. Беше отбелязано наличието на мозъчна и инфратенториална (стволова и шиен миелон) атрофия.

4. Статистически методи:

1. Дискриптивна статистика при изчисляване на основните показатели свързани с демографските и клинични характеристики за изследваните лица: средни стойности и стандартни отклонения, относителен дял (%) и др.
2. Корелационен анализ за оценка на силата на връзката между двойки характеризиращи показатели, като в зависимост от това дали те са количествени или качествени (рангови), бяха изчислявани и анализирани съответно корелационните коефициенти на Pearson или Spearman.

3. За оценка на статистически достоверните разлики в клиничните показатели между групирани по съответен признак пациенти, както и между пациенти и контролна група от здрави лица бяха използвани непараметрични методи за анализ, тъй като вида на разпределението на почти всички изследвани показатели беше различен от нормалното Гаусово разпределение (Shapiro-Wilk тест). Бяха използвани: непараметричен еднофакторен дисперсионен анализ (Kruskal-Wallis ANOVA), Man-Whitney U-test за сравнение на независими извадки, тест на Wilcoxon за зависими извадки.

При анализа за статистическа значимост на резултатите е прието ниво на вероятност $p<0,05$ (95% вероятност).

Статистическият анализ на данните от настоящото проучване е направен с програмния продукт за статистическа обработка Statistica 7.0 (Stat Soft Inc., USA, 2004).

IV. РЕЗУЛТАТИ

1. Демографски и клинични характеристики на изследваните пациенти

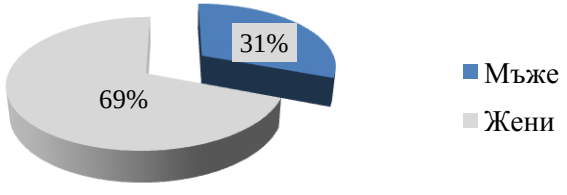
В проучването взеха участие 91 пациенти с МС (63 жени и 28 мъже) и 67 клинично здрави контроли (43 жени и 24 мъже). Подбора на здравите контроли по пол и възраст беше реализиран така, че да съответства на процентното разпределение на пациентите. Статистически значими различия по отношение на средната възраст между пациенти и контроли не са установени (табл. 1).

Табл. 1. Демографски и клинични показатели на МС и контролите

	МС (n=91)	Контроли (n=67)
мъже/жени	28/63	24/43
	1:2,25	1:1,8
Възраст (г.)	41,7±10,0	40,8±8,48
Давност на МС(г.)	9,5±7,3	
EDSS	3,5±2,0	

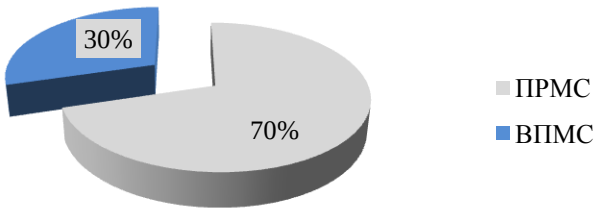
В проучването бяха включени пациенти с различна продължителност на заболяването от 0.3 до 25 год., като около 1/3 от тях са с давност на МС до 5 год. Относително равномерно са разпределени болните по отношение на тежестта на неврологичната увреда.

Разпределението по пол на пациентите е представено на фиг.1 и показва приблизително 2 пъти по-висока честота на заболяването при жените в сравнение с мъжете, което отговаря на епидемиологичните данни за 2 до 3 пъти по-често засягане от заболяването на женския пол.



Фиг. 1. Радпределение на пациентите по пол

Болните с пристъпно-ремитентна МС са преобладаващата част – 70%, останалите 30% са с вторично-прогресираща МС (фиг.2).



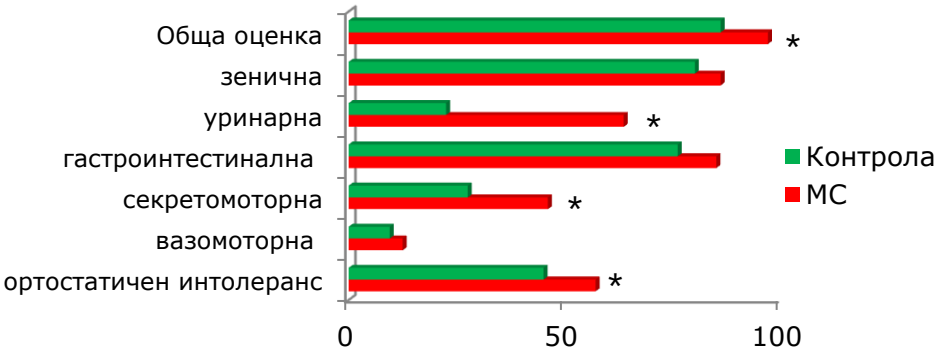
Фиг.2. Разпределение на пациентите в зависимост от формата на заболяването; ПРМС - пристъпно-ремитентна МС, ВПМС - вторично-прогресираща МС.

2. Резултати от оценката на субективните автономни симптоми

На болните с МС беше снета подробна анамнеза за наличието на автономни оплаквания като резултатите са въвеждани в специално разработен Фиш. При 63 болни беше използвана адаптираната българска версия на стандартизиран въпросник за оценка на нарушенията в автономните функции COMPASS 31-BG. Българската версия COMPASS 31-BG е валидирана по правилата за валидация на въпросници и показа висока вътрешна конструктивна надеждност на въпросите (коефициент Алфа на Кронбах = 0,92). COMPASS 31–BG в смислово и структурно отношение е напълно идентична с оригиналната английска версия и съдържа 31 въпроса за различни автономни симптоми, разпределени в 6 подскали: ортостатичен интолеранс (4 въпроса, с максимална оценка 40 точки), вазомоторна дисфункция (4 въпроса, с максимална оценка 5 т.), секретомоторна дисфункция (4 въпроса, с максимална оценка 5 т.), гастроинтестинална дисфункция, ключваща гастропареза, диария и запек (12 въпроса, с максимална оценка 25 т.), уринарна дисфункция (3 въпроса, с максимална оценка 10 т.) и зенична дисфункция (5 въпроса, с максимална оценка 5 т.), и обща оценка от 0 до 100, като по-висока оценка означава по-изразени симптоми. Във всички подскали Алфа на Кронбах е по-висок от критичната стойност 0,7, което определя добра надеждност.

За всяко лице бяха изчислени оценките в подскалите и общата оценка, като сбор от точките на отделните въпроси, включени в съответните подскали и в целия въпросник. Субективни автономни симптоми бяха установени при 61 пациента (97%), оценени като наличие на най-малко 1 абнормен отговор от всичките подскали. Само при 2 пациента (3%) липсваха автономни симптоми. Процентното разпределение на болните и контролите за общата

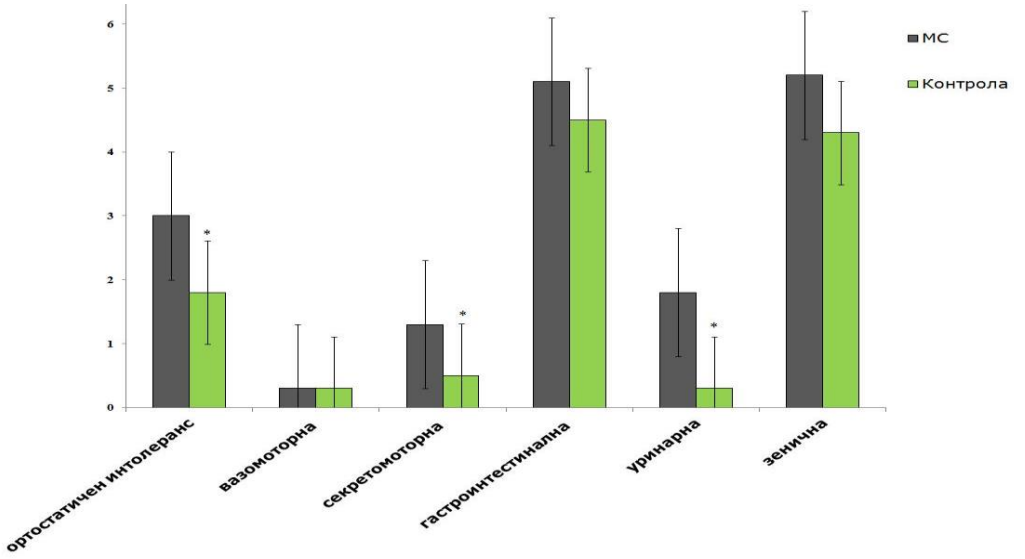
оценка и по отделните подскали на (COMPASS 31–BG) е представено на Фиг.3.



Фиг. 3. Процентно разпределение на пациентите и контролите (COMPASS 31–BG) **(**процент с оценка по подскала > 0)

Най-често болните с МС са съобщавали зенични, гастроинтестинални и уринарни оплаквания. Процентното разпределение на болните с оценка повече от 0 в отделните подскали е: ортостатичен интолеранс (57,14%), вазомоторна дисфункция (9,52%), секретомоторна дисфункция (46,03%), гастроинтестинална дисфункция (76,19%), уринарна дисфункция (63,49%) и зенична дисфункция – (85,71%).

Средните оценки на пациентите и контролите за отделните подскали на COMPASS 31-BG са представени на Фиг.4.

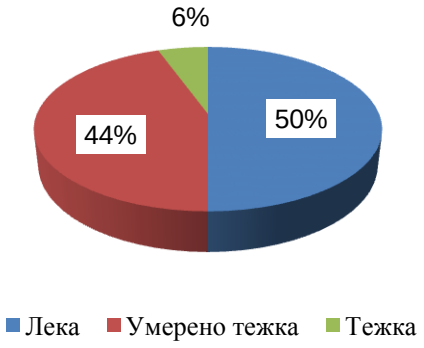


Фиг.4. Средна оценка по подскали на COMPASS 31-BG на МС и контроли (*p<0.05, Mann-Whithney U-test)

Пациентите с МС показаха статистически значимо по-високи балове в подскалите „ортостатичен интолеранс”, „секретомоторни функции” и

„уринарни функции” в сравнение с тези на контролите (Mann-Whitney U тест $p<0.05$). Общата оценка от въпросника при МС (16,8±12,0) също беше значимо по-висока от тази на контролите (11,7± 7,9).

При 57,14 % от болните установихме оплаквания, свързани с ортостатичен интолеранс (COMPASS 31–BG) Най-чести (50%) бяха леко изразените ортостатични оплаквания, докато тежко изразен ортостатизъм са съобщили само 6% от болните (фиг. 5.).



Фиг. 5. Тежест на ортостатичния интолеранс при болните с МС

От уринарните оплаквания най-чести бяха полакиурията (48%) и императивните позиви за уриниране (45%). Най-честото гастроинтестинално оплакване беше запек – при 48% от болните. С по-ниска честота установихме оплаквания от горния гастроинтестинален тракт (ГИТ) (засищане след хранене, подуване на корема, повръщане, стомашни болки) и диария (табл. 2).

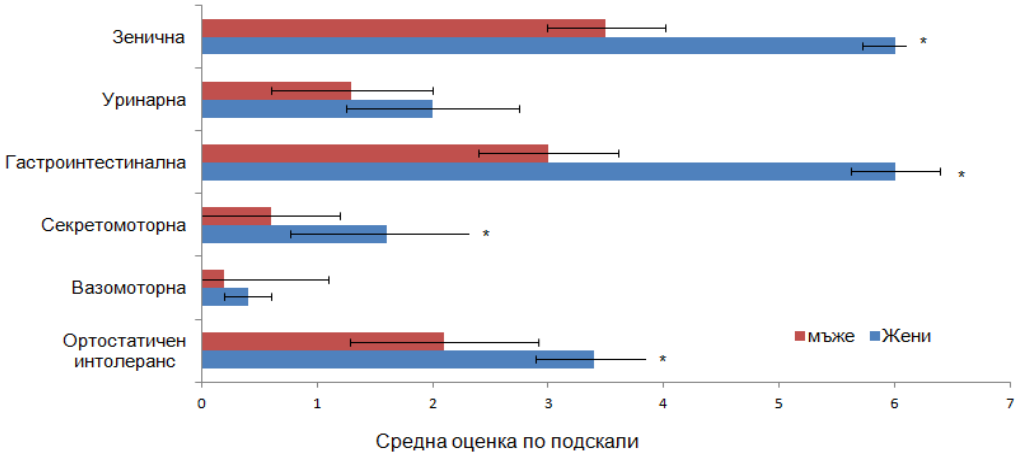
Табл.2. Процентно разпределение на оплакванията на болните по подскали ”гастроинтестинална” и ”уринарна” на COMPASS 31-BG

Подскала	Относителен дял на засегнатите пациенти в % (n =63)
Гастроинтестинална	76,2
горен ГИТ	35
диария	24
запек	48
Уринарна	63.5
често уриниране	48
императивни позиви	45
неотложна инконтиненция	36
непълна евакуация	40
болезнено и затруднено уриниране	42

Установи се умерена корелация между уринарните и гастроинтестиналните оплаквания при болните с МС ($r_s=0,54$).

На фиг. 6 са представени резултати от средните оценки на отделните подскали на COMPASS 31–BG, разпределени в зависимост

от пола. Беше установено, че оценките във всички подскали на въпросника при жените са по-високи от тези при мъжете, като за подскалите ”ортостатичен интолеранс”, ”секретомоторна”, ”гастроинтестинална” и ”зенична” разликата в резултатите беше статистически значима (фиг. 6).



Фиг. 6. Средна оценка по подскали на автономните оплаквания на пациентите с МС в зависимост от пола (COMPASS 31 –BG) (*p<0.05, Mann-Whithney U-test)

Уринарните нарушения бяха по-чести при болните с по-голяма тежест, по-голяма продължителност и вторично-прогресираща форма на заболяването. Установените корелации са умерено изразени, докато за ортостатичния интолеранс и гастроинтестиналните оплаквания има слабо изразена коралация (табл.3).

Табл. 3. Корелация на подскали ортостатичен интолеранс, гастроинтестинална и уринарна с тежестта, давността и формата на МС

	EDSS	Давност на МС	Форма на МС
Ортостатичен интолеранс	r_s= 0,3	r_s=0,3	r_s=0,26
Гастроинтестинална	r_s=0,4	r_s=0,3	r_s=0,3
Уринарна	r_s=0,45	r_s=0,47	r_s=0,45

За подскалите: вазомоторна, секретомоторна и зенична не се установява корелация с тежестта, давността и формата на МС.

3. Резултати от кардиоваскуларните автономни тестове

Осемдесет и двама пациента с МС изпълниха четирите автономни кардиоваскуларни теста (дълбоко дишане, Valsalva, динамометрия и ортостатичен) и техните резултати бяха сравнение с тези на 38 здрави лица. Резултати от проведените парасимпатикови и симпатикови автономни тестове при болните с МС и контролите са представени в табл. 4 и табл. 5.

Табл. 4. Парасимпатикови автономни тестове при МС и контролите

АВТОНОМНИ ТЕСТОВЕ	МС (n=82)	Контроли (n=38)	P<0.05
Парасимпатикови			
Дълбоко дишане (E-I)(уд./мин.)	14,1±5,2	19,05±4,7	0,004
Тест на Valsalva (индекс на Valsalva)	1,52±0,11	1,57±0,30	NS
Промяна на СЧ при ОТ (30:15)	1,12±0,06	1,26±0,08	0,001

СЧ- сърдечна честота, ОТ – ортостатичен тест

От парасимпатиковите автономни тестове значима разлика в сравнение с контролите има в промяната на сърдечната честота при дълбоко дишане и ортостатичния тест (Mann-Whitney U тест, $p<0.05$).

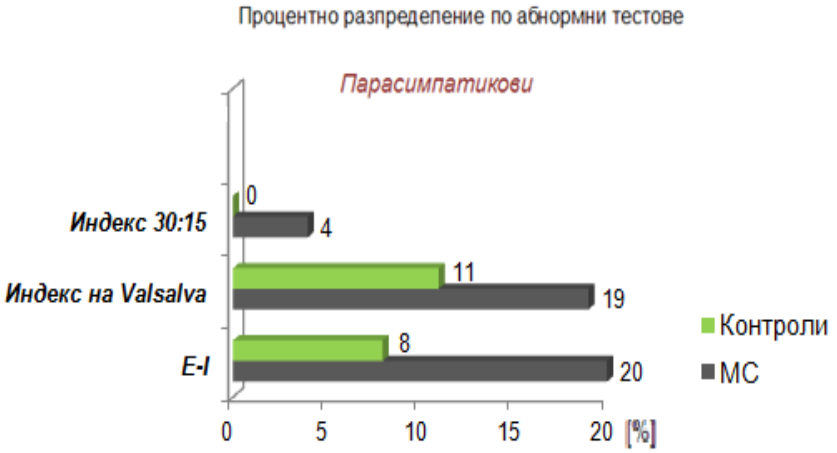
Табл. 5. Симпатикови автономни тестове при МС и контролите

АВТОНОМНИ ТЕСТОВЕ	МС (n=82)	Контроли(n=38)	P<0.05
Симпатикови			
Динамометрия (ДАН) (mmHg)	15.2±4.8	17.5±4.07	0.001
Промяна на САН при ортостатичен тест (2 min) (mmHg)	-2.21±7.22	2.71±4.16	0.001
Промяна на ДАН при ортостатичен тест (2 min) (mmHg)	1.48±5.9	3.42±4.4	0.001

САН- систолно артериално налягане, ДАН – диастолно артериално налягане

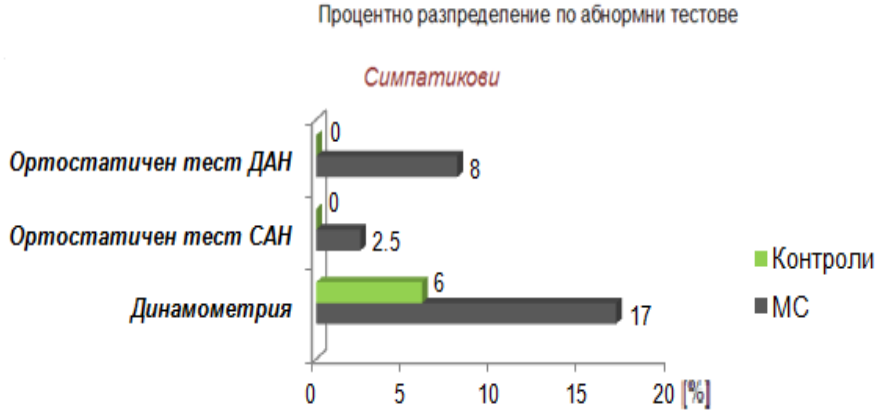
Всички симпатиковите тестове показаха значима разлика в сравнение с контролите (Mann-Whitney U тест, $p<0.05$).

На фиг. 7 и фиг. 8 са представени резултати от процентното разпределение на абнормните парасимпатикови и симпатикови кардиоваскуларни тестове при пациентите и контролите.



Фиг. 7. Процентно разпределение на абнормните парасимпатикови тестове при пациенти и контроли

От парасимпатиковите тестове промяната на СЧ при дълбокото дишане (разликата E-I) е най-чест абнормен тест (при 20 % от пациентите). От симпатиковите тестове най-често абнормна е промяната на ДАН при динамометрия (при 17% от пациентите).

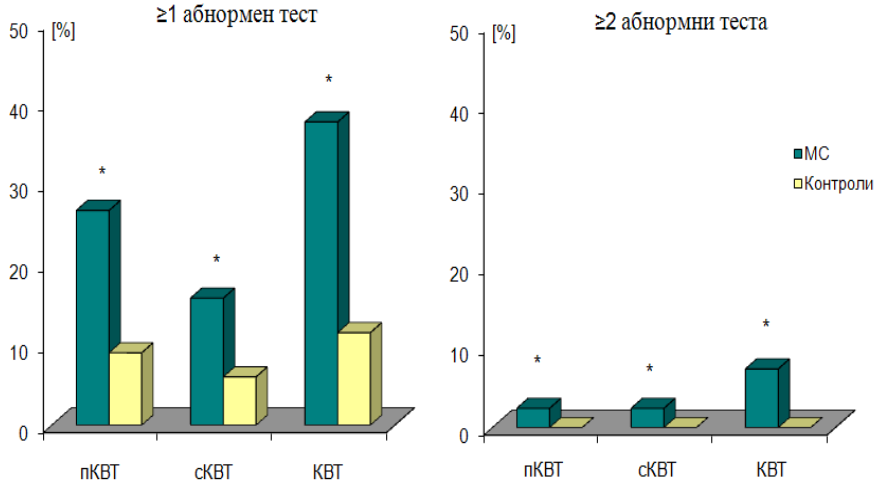


Фиг.8. Процентно разпределение на абнормните симпатикови тестове при МС и контроли

От проведените рефлексни кардиоваскуларни тестове (батерия на Ewing) се установяват промени както в парасимпатиковите, така и в симпатиковите тестове, като израз на комбинирана кардиоваскуларна увреда, с по-чести абнормности при парасимпатиковите тестове.

Резултати от кардиоваскуларните автономни тестове – процент на болните с МС и контролите с най-малко 1 или 2 абнормни теста са представени на фиг. 9.

В сравнение с контролите беше установена статистическа значимост, както за симпатиковите, така и за парасимпатиковите тестове (Fisher exact test $p<0,05$). Пациентите с най-малко 1 абнормен автономен кардиоваскуларен тест (симпатиков или парасимпатиков) бяха 37,7 %. Контролните имаха най-малко 1 абнормен кардиоваскуларен тест в 11,5%. При дефиниране на автономната дисфункция като 2 или повече абнормни теста, процентът на засегнатите болни спада на 7,3%, като не са установени здрави лица с 2 и повече абнормни теста (Фиг. 9).

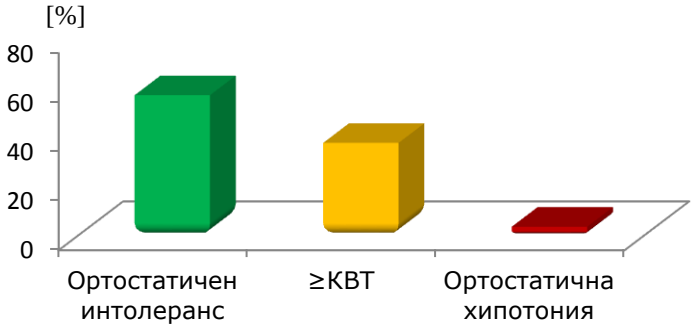


Фиг. 9. Кардиоваскуларните автономни тестове – процент на болните с МС и контролите с най-малко 1 или 2 абнормни теста; пКВТ – парасимпатиков кардиоваскуларен тест, сКВТ – симпатиков кардиоваскуларен тест, КВТ - кардиоваскуларен тест (*$p<0,05$, Mann-Whithney U-test)

При пациентите с МС по-често се установиха абнормни парасимпатикови кардиваскуларни тестове. С най-малко 1 абнормен парасимпатиков тест (E-I разлика, индекс на Valsalva, отношение 30:15) бяха 26,7 % от пациентите, докато повече от 1 абнормен

симпатиков кардиоваскуларен тест (промяна в ДАН при динамометрия, промяна на САН и ДАН при ортостатизъм) имаха 15,8 % от МС. Процентът на болните с най-малко 2 абнормни парасимпатикови теста и най-малко 2 абнормни симпатикови теста беше еднакъв - 2,4 % (Фиг. 9).

Процентното разпределение на честотата на субективни кардиоваскуларни оплаквания (ортостатичен интолеранс) при прилагането на въпросника COMPASS 31-BG, болните с най-малко 1 абнормен кардиоваскуларен тест и ортостатична хипотония са представени на Фиг. 10.

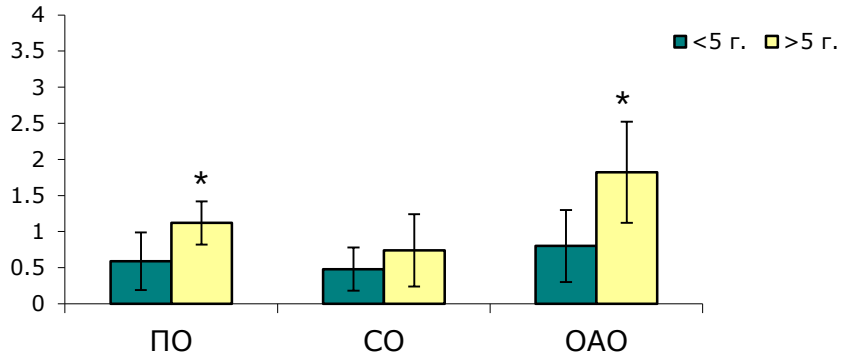


Фиг.10. Процентно разпределение на честотата на ортостатичен интолеранс, болните с ≥ 1 абнормен КВТ и ортостатичната хипотония при МС; КВТ - кардиоваскуларен тест

На фона на честите субективни ортостатични оплаквания (57%) от пациентите, честотата на клинично изявена ортостатична хипотония е 3,6 % - при 3 пациента (2 мъже и 1 жена), всичките с вторично-прогресираща форма на МС и тежка степен на инвалидност (Фиг. 10).

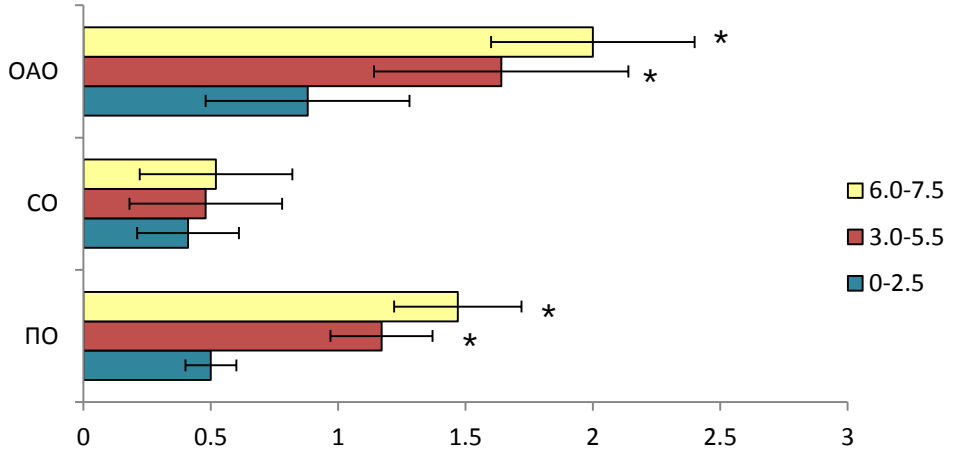
Основните клинични показатели на МС – продължителност, тежест и форма корелират положително с общата автономна оценка (ОАО)(Mann-Whithney U-test, $p<0,05$) (Фиг. 11, Фиг. 12, фиг. 13).

Болните с по-голяма продължителност на заболяването имат сигнификатно по-висок процент на абнормни и гранични парасимпатикови тестове в сравнение с МС с по-малка давност (фиг. 11).



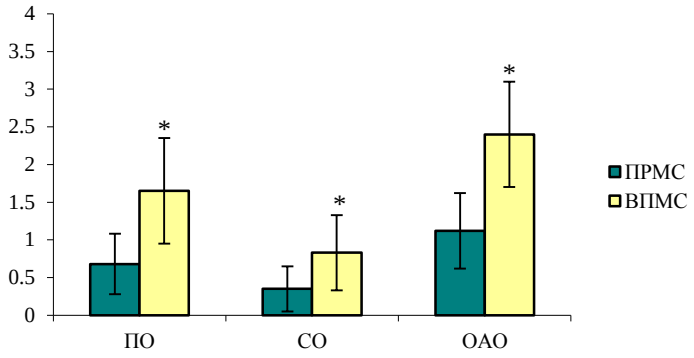
Фиг.11 Средни оценки от проведените автономни тестове в зависимост от продължителността на МС; ПО- парасимпатикова оценка, СО – симпатикова оценка, ОАО – обща автономна оценка (оценка: нормален тест – 0 т., граничен тест – 1 т., абнормен тест – 2 т.)

Процентът на абнормните и гранични парасимпатикови тестове сигнификатнтно се увеличава с увеличаване на тежестта на неврологичния дефицит, докато симпатиковата дисфункция няма сигнификантна корелация с ЕДСС, въпреки че нараства паралелно с неврологичната увреда (фиг. 12).



Фиг. 12. Средни оценки от проведените симпатикови и парасимпатиков кардиоваскуларни тестове в зависимост от EDSS; ПО- парасимпатикова оценка, СО – симпатикова оценка, ОАО – обща автономна оценка (оценка: нормален тест – 0 т., граничен тест – 1 т., абнормен тест – 2 т.)

Болните с вторично-прогресираща МС има сигнификатно по-висок процент на абнормни и гранични симпатикови и парасимпатикови тестове в сравнение с болните с пристъпно-ремитентна МС (фиг. 13).



Фиг. 13. Средните оценки от проведените симпатикови и парасимпатиков кардиоваскуларни тестове за пациентите с МС в зависимост от формата на заболяването ПРМС – пристъпно-ремитентна МС, ВПМС – вторично прогресираща МС (оценка: нормален тест – 0 т., граничен тест – 1 т., абнормен тест – 2 т.)

4. Резултати от мониторирането на артериалното налягане, сърдечната честота и времевите и честотните показатели на ВСЧ

При всичките 91 пациента бяха мониторирани сърдечната честота и артериалното налягане. При 59 от изследваните болни с МС имаше качествени 5-минутни ЕКГ записи: в състояние на покой, дълбоко дишане и ортостатичен тест. За детайлна съпоставка с резултатите от мощностния спектрален анализ на болните с МС, към резултатите на ВСЧ на изследваната от нас контролната група от 38 здрави лица бяха добавени резултатите на още 29 контроли при аналогично предходно проучване (систематизираната база данни на Кабинет по невросонография и изследване на автономната нервна система на УМБАЛНП 'Св.Наум"), след съгласуване с авторите.

В табл. 6 са представени резултатите от мониториране на времевите параметри - СЧ и средна дължина на R-R интервала, и на систолното и диастолното АН в покой и при провокация (тест с дълбоко дишане и ортостатичен тест) при болните с МС и контролите.

В покой R-R интервалите на пациентите са със значимо по-малка дължина в сравнение с контролите и съответно значимо по-висока СЧ ($p<0,05$). МС показват незначимо по-ниски стойности на систолното и диастолното АН в сравнение с контролите (Табл. 6).

При ортостатизъм и двете групи намалява дължината на RR интервалите, съответно ускоряват СЧ в сравнение с покой ($p<0,05$). Установени са статистически достоверни разлики в САН и ДАН между пациенти и контроли ($p<0,05$). В контраст с контролите, които значимо покачват САН ($p<0.05$) при МС се установява понижаване на САН (Табл. 6).

При дълбоко дишане не се установяват съществени разлики между двете групи.

Табл. 6. Средни стойности и стандартни отклонения на мониторираните времеви параметри на ВСЧ в покой и след провокация и на артериалното налягане при МС и контролите

параметър	МС (n = 91)	Контроли (n = 67)
RRI (ms)		
покой	0,797±0,090	0,882±0,167 *
ортостатизъм	0,717±0,057 #	0,702±0,061 #
дълбоко дишане	0,780±0,102	0,761±0,094
СЧ (уд/мин)		
покой	75,2±7,75	69,8±11,8 *
ортостатизъм	84,1±6,5 #	86,04±7,3 #
дълбоко дишане	78,3±11,3	79,7±9,5
САН(mmHg)		
покой	115,4±10,9	117,1±10,2
ортостатизъм	113,8±9,4	124,6±7,07 *#
дълбоко дишане	115,6±10,6	118,9±9,4
ДАН (mmHg)		
покой	74,5±9,2	77,05±7,6
ортостатизъм	76,5±8,1	79,4±8,1 *
дълбоко дишане	77,8±9,3	78,4±12,7

* p<0,05 значими разлики между контроли и МС, # p<0,05 значими разлики между състояние на покой и на ортостатизъм, САН – систолно артериално налягане, ДАН – диастолно артериално налягане, СЧ – сърдечна честота, RRI- R-R интервал

Статистически значими разлики между жените и мъжете с МС в покой и при ортостатизъм по отношение на резултати от мониторирането на времевите показатели: СЧ, дължината на R-R интервала и на средното отклонение на R-R интервала не се установиха (табл. 7).

Табл. 7. Времеви показатели при МС и контролите в покой и при ортостатична провокация, разпределени по пол

	МС (n=91)		**Контроли (n=67)**	
	Жени (n=63)	**Мъже (n=28)**	**Жени (n=43)**	**Мъже (n=24)**
RRI (ms)	0,787±0,087	0,843±0,085	0,939±0,192	0,867±0,146
СЧ покой (уд/мин)	76,02±7,5	73,54±7,9	68,5±9,4 *	72,1±9,4
СЧ ортостатизъм (уд/мин)	85±10	84,1±12	86,2±7,7	85,25±6,9
SDRR покой	88,18±49,8	86,48±49	115,3±43*	130,8±72,6*
SDRR ортостатизъм	72,3±33	71,5±28	92,8±39*	105,6±42*

СЧ - сърдечна честота, RRI – R-R интервал, SDRR – средно отклонение на R-R интервала, * статистически значими разлики между пациенти и контроли $p<0,05$ (Mann-Whithney U-test)

СЧ в покой при жените и мъжете с МС е по-висока, спрямо тази на контролите, като значими разлики се наблюдават при жените, докато при ортостатизъм не бяха установени съществени различия. SDRR при пациентите е значимо по-ниско в сравнение с контролите както в покой, така и при ортостатизъм.

В покой изследваните параметри: SDRR, TP, както и ниските (LF) и високите честоти (HF) в абсолютни стойности, са значимо по-ниски при МС спрямо контролите във връзка с намалена вариабилност на сърдечната честота. Тази разлика се запазва при сравнение на групите както при ортостатична провокация, така и при теста с дълбоко дишане (табл.8).

Табл. 8. Времеви и честотните параметри в абсолютни стойности в покой и след провокация при болните с МС и контролите

Параметър	МС (n=59)	Контроли (n=67)
SDRR		
покой	87,5±49,3	121,55±57,21 *
ортостатизъм	72,07±31,7	113,56±49,65 *
дълбоко дишане	122,2±67,8	146,41±49,54 *
LF (ms^2)		
покой	384,6±423,3	674,22±471,49 *
ортостатизъм	342,7±324,3	712,76±625,72 *
дълбоко дишане	420,8±443,7	423,92±305,02 *
HF (ms^2)		
покой	276,6±345,3	602,97±534,79 *
ортостатизъм	88,2±56,4	480,38±495,49 *
дълбоко дишане	413,3±645,3	778,70±302,60 *
TP (ms^2)		
покой	1137,66±1033,41	2182,63±1536,16 *
ортостатизъм	757,11±667,49	1822,57±1700,97 *
дълбоко дишане	1378,86±1725,77	2601,84±2251,28 *

* $p<0,05$ значими разлики между контроли и МС, LF- ниска мощност, HF- висока мощност,TP – обща мощност, SDRR–средно отклонение на R-R интервала

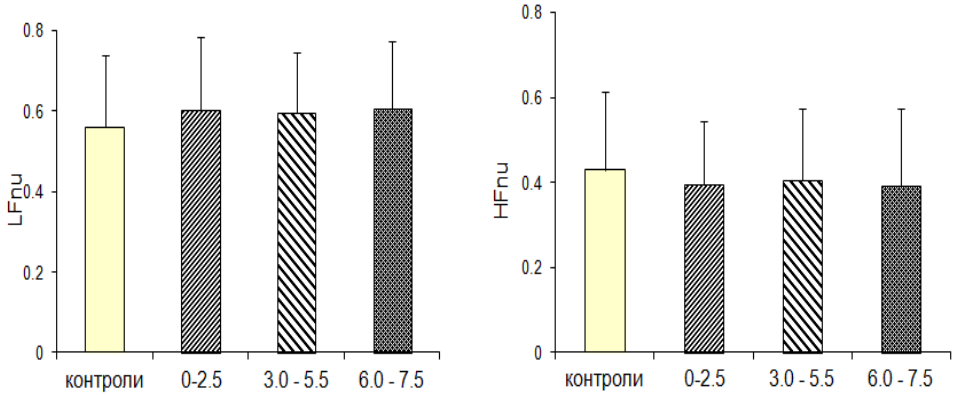
В табл. 9 е представено отношението на ниските честоти към високите честоти (отразяващо симпатико-вагалния баланс) в покой, при дълбоко дишане и при ортостатична провокация при болните с МС и контролите. Установява се значимо по-високи стойности на отношението LF/HF при пациентите в сравнение с конролите, което определя изместване на симпатико-вагалния баланс в посока на предоминиране на симпатиковата компонента при МС.

Табл. 9. Отоношение на ниските (LF) към високите (HF) честоти в покой и след провокация при МС и контролите

Параметър	МС (n=59)	Контроли (n=67)
LF/HF		
покой	2,12±1,55	1,79±1,38 *
ортостатизъм	4,05±2,17	2,96±3,62 *
дълбоко дишане	1,94±2,43	1,41±1,13 *

* p<0,05 значими разлики между контроли и МС (Mann-Whithney U-test)

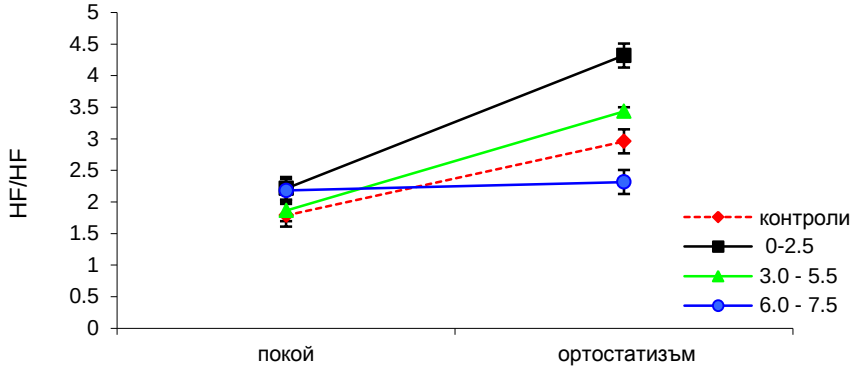
На фиг. 14 са представени честотните параметри: ниски честоти – LF и високи честоти - HF в нормализирани единици (nu) в покой при болните с МС с различна тежест на заболяването и контролите. Болните са разделени на 3 групи според тежестта на неврологичната увреда, оценена с EDSS : лека степен (0-2,5), умерено тежка степен (3-5,5) и тежка степен (6-7,5). Статистически значими разлики в относителните спектрални компонени между групите с различна тежест на заболяването в покой не са установени.



Фиг. 14. Средни стойности и стандартни отклонения на честотните параметри в покой при болните с МС с различна тежест на заболяването и контролите; LF - ниски честоти и HF - високи честоти в нормализирани единици (nu)

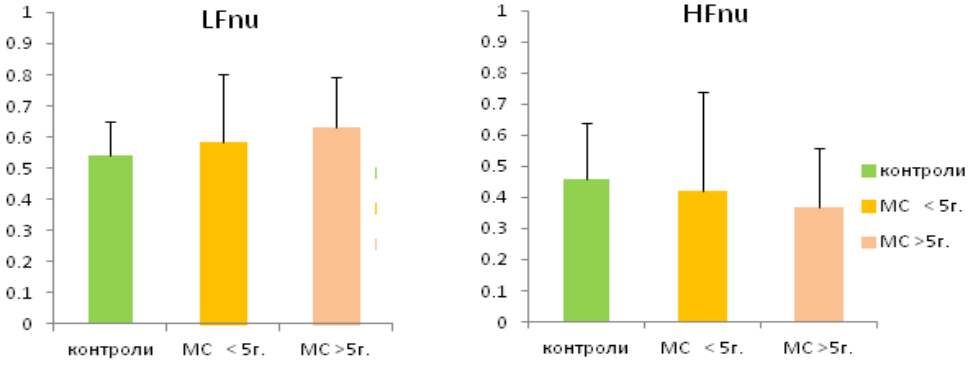
На фиг. 15 е представена промяната в отношението LF/HF при ортостатична провокация на болните с МС с различна тежест на заболяването и на контролите. При групата с тежка степен на увреда (EDSS>6), за разлика от останалите две групи с МС и контролите, промяна в отношението LF/HF спрямо състоянието на покой не се

установява, което е израз на кардиоваскуларна автономна ареактивност.



Фиг. 15. Средни стойности на отношението LF/HF в покой и при ортостатична провокация при болните с МС с различна тежест на заболяването и при контролите

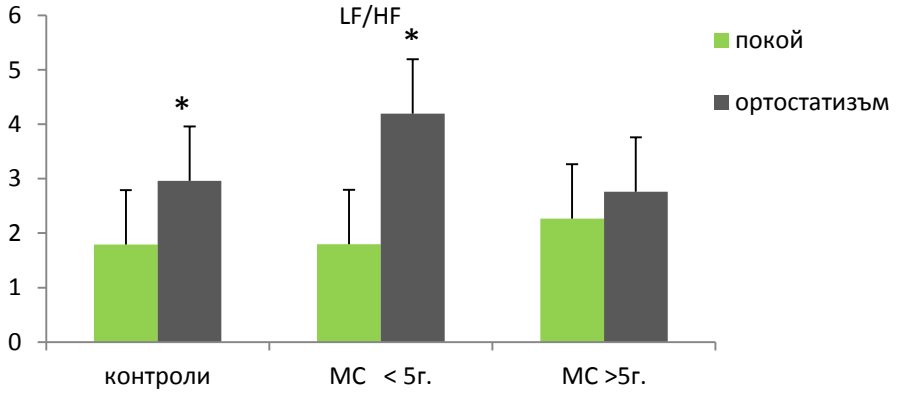
На фиг. 16 са представени честотните параметри: ниски честоти – LF и високи честоти - HF в нормализирани единици (nu) в покой при болните с МС с различна продължителност на заболяването и контролите. Пациентите с продължителност на заболяването над 5 год. имат в състояние на покой по-високи LFnu и по-ниски HFnu в сравнение с контролите и пациентите с по-малка давност на МС, като разликите не са сигнификантни.



Фиг. 16. Средни стойности и стандартни отклонения на честотните параметри в покой при МС с различна продължителност на заболяването и контролите; LF - ниски честоти и HF - високи честоти в нормализирани единици (nu)

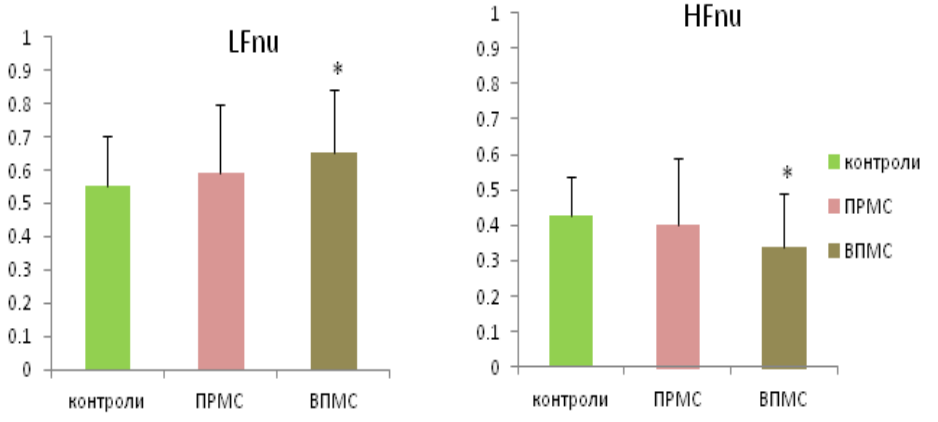
На фиг. 17 е представено отношението LF/HF в покой и при ортостатизъм при болните с МС в зависимост от продължителността на заболяването и контролите. Установяват се значими разлики в отношение LF/HF между ортостатизъм и състояние на покой при

контролите и пациентите с продължителност на заболяването до 5 год. При МС с продължителност на заболяването повече от 5 год. отношение LF/HF е по-високо в покой спрямо другата група, като при ортостатизъм се наблюдава по-слабо нарастване в сравнение с групата с давност на МС до 5 години.



Фиг. 17. Средни стойности и стандартни отклонения на отношението LF/HF в покой и при ортостатизъм при МС с различна продължителност на заболяването и на контролите(* p<0,05 значими разлики между ортостатизъм и покой)

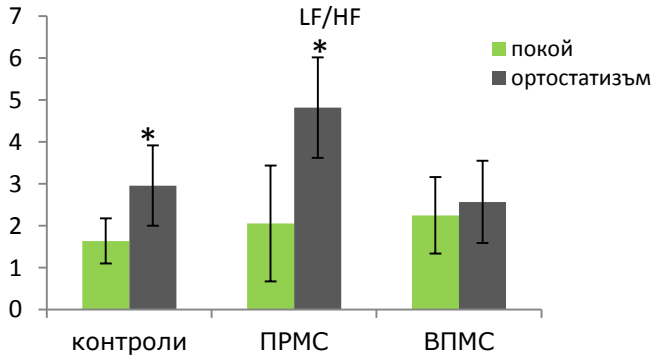
На фиг. 18 са представени честотните параметри: ниски честоти – LF и високи честоти - HF в нормализирани единици (nu) в покой при болните с МС в зависимост от формата на заболяването и контролите.



Фиг. 18. Честотните параметри в покой при МС в зависимост от формата на заболяването и контролите, LF - ниски честоти и HF - високи честоти в нормализирани единици (nu); * p<0,05 значими разлики с контролите, ПРМС – пристъпно-ремитентна МС, ВПМС – вторично-прогресираща МС

Пациентите с ВПМС в състояние на покой имат сигнификантно по-високи LFnu и по-ниски HFnu в сравнение с контролите, докато за ПРМС разликите с контролната група не са сигнификантни.

Промяната в отношението LF/HF между състоянието на покой и ортостатизъм е сигнификантно при контролите и групата с пристъпно-ремитентен ход на заболяването, за разлика от болните с вторично-прогресиращ ход, където липсва съществено промяна (Фиг. 19).



Фиг. 19. Средни стойности и стандартни отклонения на отношението LF/HF в покой при ортостатизъм при болните с МС с различна форма на заболяването и контролите; * $p<0.05$ значими разлики между ортостатизъм и покой, ПРМС – пристъпно-ремитентна МС, ВПМС – вторично-прогресираща МС

5. Ортостатичен интолеранс

Ортостатичен интолеранс установихме при 50 (55%) от всичките 91 болни с МС на базата на автономната анамнеза (Фиш 1) и данните от COMPASS 31-BG (за групата от 63 болни, изследвана с COMPASS 31–BG - 57,14 %). Болните с и без ортостатичен интолеранс нямаха различия във възрастта, продължителността и тежестта на заболяването. Болните с ортостатичен интолеранс бяха с по-изразена умора и по-голяма честота на вторично-прогресираща форма на МС. Не беше установена съществена връзка и корелация на общата оценка на COMPASS 31–BG (Spearman correlations $r_s \leq 0{,}23$), както и на подскалата "ортостатичен интолеранс" с резултатите от кардиоваскуларните автономни тестове.

На табл. 10. са представени резултати от мониторирането на СЧ и АН и проведените симпатикови и парасимпатикови тестове при болните в зависимост от наличието на оплаквания от ортостатичен интолеранс. Сърдечната честота в покой беше по-висока при пациенти с ортостатичен интолеранс, като тази разлика се запази и по време на ортостатичният тест. Болните с ортостатичен интолеранс показаха по-изразено спадане на систолното АН, както и по-слабо покачване на отношението LF/HF при ортостатизъм, което показва лека симпатикова вазоконстрикторната дисфункция.

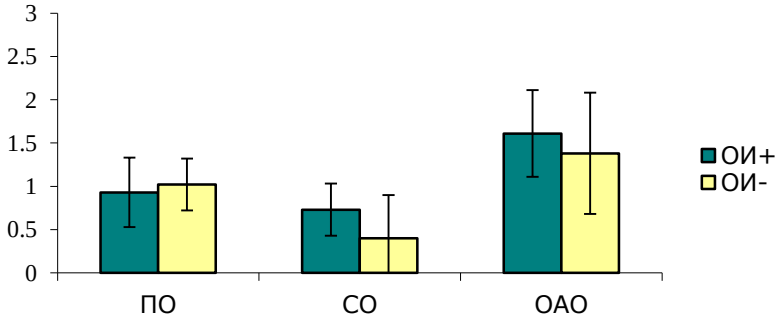
Съществени различия на резултатите от кардоивагалните тестове при двете групи не се установиха.

Табл. 10. Резултати от проведеното автономно изследване при болните в зависимост от наличието на оплаквания от ортостатичен интолеранс

	ОИ -	**ОИ+**
СЧ уд/мин покой	73±7,3	76±7,9
САН покой(mmHg)	115,5±10,1	115,17±11,4
ДАН покой (mmHg)	74,5±8,6	74,3±8,1
Парасимпатикови		
Дълбоко дишане (E-I)	13,9	14,2
Тест на Valsalva (индекс на Valsalva)	1,51	1,53
Промяна на СЧ при ОТ (30:15)	1,12	1,11
Симпатикови		
Динамометрия (ДАН) (mmHg)	15,9	14,7
Промяна на САН при ОТ (2 min) (mmHg)	-1,6	-2,6
Промяна на ДАН при ОТ (2 min) (mmHg)	1,5	1,4
LF/HF покой	2,0±1,7	1,8±1,2
LF/HF ортостатизъм	4,5±2,0	3,6±2,2

ОИ+ с ортостатичен интолеранс, ОИ- без ортостатичен интолеранс, САН- систолно АН, ДАН – диастолно АН, СЧ – сърдечна честота, ОТ – ортостатичен тест

Болните с оплаквания от ортостатичен интолеранс имаха по-малко абнормни парасимпатикови тестове и повече абнормни симпатикови тестове в сравнение с болните без оплаквания от ортостатичен интолеранс и като резултат на това показаха незначимо по-висока обща автономна оценка (фиг. 20).



Фиг. 20. Средни оценки от проведените автономни тестове при болните в зависимост от наличието на оплаквания от ортостатичен интолеранс; ПО-парасимпатикова оценка, СО – симпатикова оценка, ОАО– обща автономна оценка, ОИ+ с ортостатичен интолеранс, ОИ- без ортостатичен интолеранс (оценка: нормален тест – 0 точки, граничен тест – 1 точка, абнормен тест – 2 точки).

6. Синдром на умора

За да се оцени кардиоваскуларната дисфункция при пациенти с МС и връзката на автономната увреда със синдрома на умора анализирахме групата от 82 пациента с МС, при които проведохме 4-те автономни кардиоваскуларни теста.

Беше установено наличие на умора при 63 % от болните (FSS ≥4) и при 28% от контролите. Наблюдава се статистически значимо по-висока средната оценка на FSS за болните с МС (4,42±1,53) в сравнение с контролите (3,3±1,1) (Mann-Whithney U-test, $p<0,05$).

Съществени разлики в демографските и основните клинични характеристики (продължителност, тежест и форма на МС) между болните с умора и без умора не бяха установени (Fisher exact test и Mann-Whithney U test, $p<0,05$) (табл. 11).

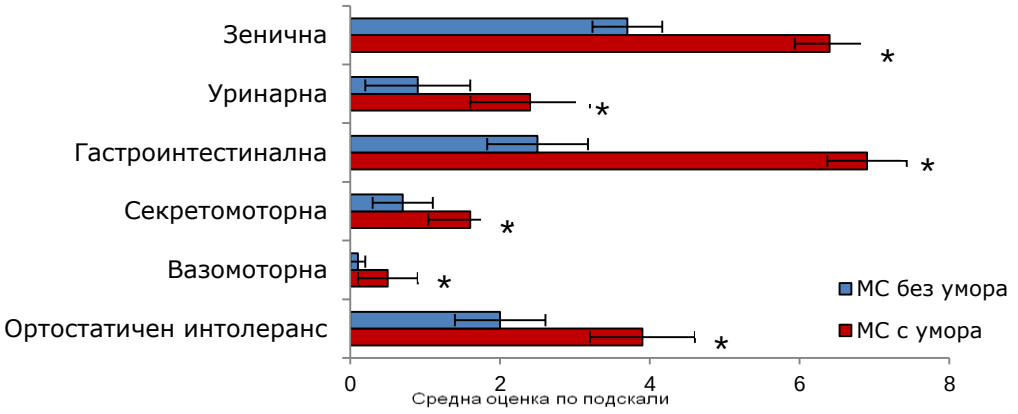
Табл. 11. Демографски и клинични характеристики на пациентите с МС в зависимост от наличието или липса на синдром на умора

	МС с умора (n = 52)	**МС без умора (n = 30)**
Пол		
мъже (%)	13 (25)	9(30)
жени (%)	39(75)	21(70)
Възраст (години)	43,2±9,1	39,4±11,3
Продължителност на МС **(години)**	9,65±,1	9,67±8,01
EDSS	3,6±1,97	3,3±2,1
Форма		
ПРМС (%)	37(71)	21(69,6)
ВПМС (%)	15 (29)	9(31,4)
BDI (точки)	12,5±5,6	7,6±5,2*
FSS (точки)	5,36±0,81	2,42±0,93*

ПРМС – пристъпно-ремитентна МС;ВПМС – вторично-прогресираща МС, BDI2 – скала за депресия на Beck; FSS – скала за оценка на умората; * статистически значима разлика (Mann-Whithney U-test, $p<0.05$

Болните с умора показаха значимо по-високи стойности на FSS и BDI в сравнение с тези без умора (Табл.11). Средната оценка на депресивност по BDI при всички пациенти с МС беше 10,84 точки. При 26% от болните с умора установихме лека (20%) и умерено тежка депресия (6%), докато при групата без умора намерихме лека депресия само при 9% от болните.

Автономните оплаквания на 63 пациенти с МС бяха оценени с въпросника (COMPASS 31–BG) в зависимост от наличието на умора. Данни за средните оценки и стандартните отклонения по подскали на въпросника са представени на Фиг. 21.



Фиг. 21. Средна оценка по подскали на COMPASS 31 –BG за пациентите с МС в зависимост от наличието на умора; * - статистически значими разлики между двете групи пациенти с умора и буз умора, Mann-Whithney U test, $p<0,05$

При болните със синдром на умора бяха наблюдават статистически значимо по-високи средните оценки във всички подскали на COMPASS 31–BG (Фиг.31). Средната оценка от подскала ортостатичен интолеранс на COMPASS 31-BG за пациентите с умора беше 3,9 ±2,9, докато при тези без умора беше значимо по-ниска (1,96±1,8). За тази подскала оценка >0 дадоха 76 % от МС с умора в сравнение с 42% от пациентите без умора.

Резултатите от мониторирането на СЧ, АН и проведените автономни тестове при МС в зависимост от наличието на умора са представени в табл. 12. При болните с умора СЧ в покой беше по-висока в сравнение с тези на групата без умора и здравите контроли, като израз на симпатиково доминиране. Бяха установени статистически значими разлики между двете групи пациенти с МС и контролите при парасимпатиковите тестове – промяна на СЧ при дълбоко дишане (E-I) и при ортостатичен тест (30:15**)** и при симпатиковите **–** промяна на САН и ДАН на втората минута след изправяне.

Двете групи болни с МС (с и без умора) показаха несигнификантна разлика помежду си от парасимпатиковите тестове само при дълбокото дишане (E-I разлика), докато при симпатиковите тестове (динамометрия и промяна на систолното АН и диастолното АН при ортостатизъм) различията между МС с умора и без умора бяха статистически значими (Mann-Whitney U test, $p<0,05$) (Табл. 12).

Табл. 12. Резултати от мониториране на СЧ, АН и автономните функционални тестове на пациенти МС в зависимост от наличието на умора и контроли

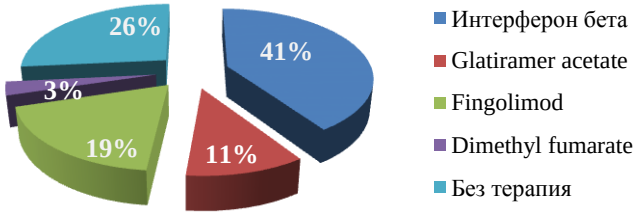
	МС с умора (n = 52)	**МС без умора (n = 30)**	**Контроли (n=38)**
СЧ уд/мин	73,5±8,63	70,27±6,48	69,8±11,8
САН (mmHg)	114,5±11,5	116,1±9,8	117,1±10,2
ДАН (mmHg)	73,3±9,3	76,6±8,7	77,05±7,6
Парасимпатикови			
Дълбоко дишане (E-I) (удари/мин,)	13,68±4,96	15,15±5,3	19,05±4,7**#**
Тест на Valsalva (индекс на Valsalva)	1,5±0,12	1,56±0,08	1,57±0,30
Промяна на СЧ при ортостатичен тест (30:15)	1,12±0,05	1,12±0,07	1,26±0,08**#**
Симпатикови			
Динамометрия (mmHg)	14,41±5,19	16,87±3,81 *	17,5±4,07**^**
Промяна на САН при ортостатичен тест (mmHg)	-2,91±6,87	-0,96±7,76 *	2,71±4,16**#**
Промяна на ДАН при ортостатичен тест (mmHg)	1,58±6,04	1,29±5,91 *	3,42±4,4**#**

статистически значими разлики при степен на значимост $p<0,05$, t-test: * между МС с и без умора ; # - между двете групи пациенти с МС и контроли и ^ - между пациенти с умора и контроли, САН-систолно артериално налягане, ДАН – диастолно артериално налягане, СЧ- сърдечна честота, RRI- R-R интервал, SDRR – стандартно отклонение на R-R

Данните от анализа на ВСЧ в покой и при ортостатична провокация при болните с и без синдром на умора показаха, че в покой не се установяват значими разлики между двете групи. Все пак болните с умора имаха намалена ВСЧ, оценена с по-ниски обща мощност на спектъра (TP) и средно отклонение на R-R интервалите (SDRR). При изправяне болните с умора показаха по-малко покачване на LF/HF (от 1,6 на 3) спрямо тези без умора (от 2,6 на 5,2), като израз на симпатикова хипофункция.

7. Кардиоваскуларна автономна дисфункция и имуномодулираща терапия

Общо 47 (74%) от изследваните пациенти с ПРМС бяха на лечение с модифициращи хода на заболяването медикаменти. В зависимост от провежданото лечение болните бяха разделени на 5 групи: Интерферон бета – 26 (41%) болни (Интерферон бета-1а – 16 болни, Интерферон бета-1в – 10 болни), Glatiramer acetate – 7 (11%) болни, Fingolimod – 12 (19%), Dimethyl fumarate – 2 (3%). Без терапия бяха 17 (26%) болни с ПРМС (фиг. 22).



Фиг.22. Разпределение на пациентите с пристъпно-ремитентна МС в зависимост от имуномодулиращата терапия

Поради малкия брой изследвани лица в отделните групи бе приложен непараметричен анализ. За оценка на влиянието на медикаментозното лечение върху показателите, характеризиращи автономните функции беше използван Kruskal-Wallis ANOVA непараметричен рангов тест. Резултати от проведеното автономно изследване при болните в зависимост от прилаганата имуномодулираща терапия са представени на табл. 13.

Не се установиха съществени различия в артериалното налягане, СЧ, средното отклонение на R-R интервала и симпатико-вагалния баланс (LF/HF) между болните с различни имуномодулиращи медикаменти.

Резултатите от проведените парасимпатикови и симпатикови тестове при болните с МС в зависимост от имуномолуращата терапия също не показаха съществени различия (Табл. 13).

Табл. 13. Средни стойности и стандартни отклонения на резултатите от проведените симпатикови и парасимпатикови тестове при МС в зависимост от терапията

АВТОНОМНИ ТЕСТОВЕ	Интерферон бета (n= 26)	Glatiramer acetate (n=7)	Fingolimod (n= 12)	Dimethyl fumarate (n= 2)	Без терапия (n=17)
Парасимпатикови					
Дълбоко дишане (E-I)(уд./мин.)	13,8±3,2	14,68±8,2	14,2±4,6	15,4±8,42	14,4±6,2
Тест на Valsalva (индекс на Valsalva)	1,48±0,18	1,51±0,22	1,56±0,14	1,53±0,2	1,52±0,11
Промяна на СЧ при ОТ (30:15)	1,12±0,08	1,09±0,1	1,14±0,06	1,08±0,08	1,10±0,06
Симпатикови					
Динамометрия (ДАН) (mmHg)	16,04±4,8	15,8±5,8	14,96±4,2	15,6±4,4	15,2±6,2
Промяна на САН при ОТ (mmHg)	-2,04±6,4	-1,9±2,6	-2,15±5,22	-1,98±4,86	-2,28±7,08
Промяна на ДАН при ОТ (mmHg)	1,28±4,9	1,52±7,4	1,42±6,2	1,58±2,9	1,46±6,2

САН – систолно артериално налягане, ДАН – диастолно артериално налягане, СЧ –сърдечна честота, ОТ – ортостатичен тест

8. Кардиоваскуларни тестове и МРТ находка

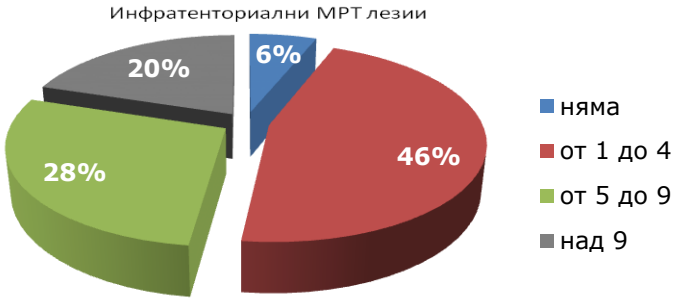
За анализ на връзката на кардиоваскуларната дисфункция с патоморфологичните промени при МС бяха включени пациенти с МРТ до 3 месеца преди провеждане на автономното изследване, като през този период болните не са получавали пристъп на заболяването. Броят и локализализацията на хиперинтезните Т2 лезии в МРТ бяха оценени от невролентгенолог с опит в областта на МС. За практически цели хиперинтензните лезии бяха разделени според броя в 4 категории: категория 1 – няма, категория 2 – по-малко от 4 лезии, категория 3 – между 5 и 9 лезии и категория 4 - повече от 9 лезии. Според локализацията оценявахме хиперинтезните лезии като супратенториални и ифратенториални – включващи ствол и шиен миелон. Беше отбелязано наличието на мозъчна и инфратенториална (стволова и шиен миелон) атрофия.

При провеждане на автономното изследване 50 пациента имаха актуален МРТ. Анализът на данните показа, че 5 пациента(10%) имат по-малко от 4 сутратенториални лезии, 5 (10%) - между 5 и 9 лезии и 40 болни (80%) – повече от 9 сутратенториални лезии (фиг. 23).



Фиг. 23. Процентно разпределение на болните в зависимост от броя на супратенториалните МРТ лезии

Двадесет и трима (46%) пациента имаха между 1 и 4 инфратенториални лезии, 14 (28%) - между 5 и 9 лезии и 10 (20%) – повече от 9 лезии. При 3-ма болни (6%) не се установиха инфратенториални лезии (фиг. 24).



Фиг. 24. Процентно разпределение на болните в зависимост от броя на инфратенториалните (ствол и шиен миелон) МРТ лезии

При 27 пациента (54%) беше установена мозъчна атрофия(фиг. 25). и при 17 (34%) – атрофия на ствола и на шийния миелон (фиг. 26).



Фиг. 25. Процентно разпределение на болните в зависимост от наличието на мозъчна атрофия



Фиг. 25. Процентно разпределение на болните в зависимост от наличието на атрофия на мозъчен ствол и шиен миелон.

Броят на супратенториалните плаки на демиелинизация показа корелация с давността на МС (r_s= 0,29), докато корелация между броя на инфратенториалните лезии и клиничните показатели (форма, тежест и продължителност на заболяването) не беше установена. Установена беше умерена корелация на супратенториалната мозъчна атрофия с формата на МС (r_s= 0,36), докато за атрофията на ствола и шийния миелон намерихме умерена корелация (r_s= 0,38) с продължителността на МС и слаба корелация (r_s= 0,28) с ЕДСС (Spearman correlation, p<0,05).

Субективните автономните оплаквания на болните с МС показаха слаба корелация с МРТ находката. Общата оценка на COMPASS 31-BG не показа корелация както с броя и локализацията на Т2 лезиите, така и с наличието на супра или инфратенториална атрофия. Установихме слабо изразена корелация на уринарните симптоми с броя на плаките и наличието на атрофия на мозъчния ствол и шийния миелон (r_s= 0,25).

Кардиоваскуларни оплаквания от ортостатичен интолеранс при МС корелираха умерено с броя на инфратенториалните демиелинизиращи лезии (r_s= 0,45) и с мозъчната атрофия (r_s= 0,33) (Табл. 14).

Кардиоваскуларните тестове имаха много слаба корелация с находката от МРТ. Установихме само слаба зависимост на парасимпатиковата оценка с броя на супратенториалните лезии (r_s= 0,24) и на общата автономна оценка от тестове с атрофията на ствола и шийния миелон (r_s= 0,26) (Табл. 14).

Табл. 14. Корелация на MRT находката с ортостатичния интолеранс и автономната оценка от тестове при МС пациенти (n=50) (Spearman correlation, p<0,05)

	Супратенториални плаки (брой)	Инфратенториални плаки (брой)	Мозъчна атрофия	Атрофия на ствол и шиен миелон
Ортостатичен интолеранс	0.19	0,45	0,33	0,1
Парасимпатикова оценка	0,24	0,13	0,09	0,14
Симпатикова оценка	0,07	0,12	0,09	0,18
Обща автономна оценка	0,19	0,13	0,08	0,26

Отношението LF/HF, оценящо симпатико-вагалния баланс, нямаше корелация както с броя и локализацията на плаките, така и с наличието на мозъчна и инфратенториална атрофия.

Не се установи зависимост между синдрома на умора при болните с МС и МРТ находката.

V. ОБСЪЖДАНЕ

Откритата от нас висока честота на автономни оплаквания подчертава значението на тяхната оценка в клиничната картина на МС. Ролята на автономното изследване е във възможността да се установи субклинична кардиоваскуларна увреда и да се обективизира увреждането на АНС. Изследваните пациенти с МС по своето разпределение по пол отговаря на установената епидемиологична честота на заболяването. Около 1/3 от пациентите са с продължителност на МС до 5 г., което ни позволява да оценим кардиоваскуларната функция в по-ранните етапи на заболяването. Включването в проучването на болни с вторично-прогресираща форма на МС (30%) ни дава възможност да определим въздействието на невродегенеративния процес върху автономната кардиоваскуларна функция.

1. Субективни автономни симптоми

Оценката на субективните автономни симптоми с помощта на българската версия на COMPASS 31 показа, че той е валиден, лесен за попълване и практичен въпросник за оценка на автономните функции при пациенти с МС. Установената от нас много висока честота (97%) на субективни автономни симптоми при болните, оценени с наличието на най-малко 1 абнормен отговор от всичките подскали на въпросника е сходна с резултатите от скорошно проучване при португалски пациенти с МС (289) с помощта на COMPASS 31. При предишни проучвания са установявани автономни оплаквания при МС с по-ниска честота - от 64 до 84% (79, 137, 192), като авторите са използвали собствени въпросници. COMPASS 31 е предназначен да осигури количествена оценка на автономните симптоми от клиницисти и изследователи от различни клинични области (257). Въпреки че, въпросникът не е предназначен специално за пациенти с МС, ние установихме, че за подскалите „ортостатичен интолеранс", „уринарна" и „секретомоторна" той е достоверен инструмент за установяване на автономна дисфункция при тази група болни. За тези подскали намерихме статистически висок процент на засегнати болни и значимо по-ниски балове в сравнение с контролите.

Различни клиничните проучвания показват наличие на ортостатичен интолеранс при до 50% от изследваните пациенти с МС (20,99,291). Честотата на ортостичните оплаквания не е добре изяснена. В литературата липсват конкретни данни по отношение на тяхната тежест. Честототата на ортостатичен интолеранс (57%) при нашите пациенти е много близка до тази, установена от Vieira и съавт. (289). Установихме преобладаване на леко изразените симптоми - при половината от болните, докато изразен ортостатизъм имаха само 6% от пациентите, всичките с вторично-прогресираща МС.

Установената в нашето проучване висока честота (63%) на уринарни симптоми не се различава от тази, посочена от други автори (77,104,137,179,192). Нашите пациенти най-често имаха симптоми на детрузорна хиперактивност (50%), често в комбинация със симптоми на детрузорно-сфинктерна диссинергия. Корелационният анализ показа умерено изразена връзка на уринарните нарушения с формата, тежестта и продължителността на МС. Известно е, че контролът на пикочния мехур изисква координирано взаимодействие на автономната и соматичната нервна система, осъществявано от дълги рефлексни дъги, като уринарни симптоми при пациентите с МС обичайно настъпват в резултат на спинални лезии, прекъсващи низходящите пътища от понса към сакралната част на гръбначния мозък (42,104,138). Намерихме, макар и слабо изразена, корелация на уринарните симптоми с броя на инфратенториалните демиелинизиращи лезии и атрофията на ствола и шийния миелон, докато корелация между супратенториалните МРТ плаки и мозъчната атрофия и уринарните нарушения липсваше.

Средният бал и процентът на засегнати болни и контроли за подскалите ”зенична”, ”гастроинтестинална” и ”вазомоторна” са много близки и без статистическа значимост и резултатите от тях трябва да се интерпретират внимателно, поради ниската специфичност на тези оплаквания. Зеничните нарушения бяха най-честите оплаквания при нашите пациенти – 85% от тях съобщиха за повишена чувствителност към ярка светлина или трудности при фокусиране на погледа. Болните с МС най-рядко съобщаваха за вазомоторни симптоми (8%) - промени в цвета на кожата на ръцете и краката, което е очаквано, защото МС е свързана с увреждане на централните, а не на периферните автономни структури.

Нашите резултати потвърдиха установената в други проучвания (289) значимо по-голяма честота на субективни автономни симптоми при жените в сравнение с мъжете.

2. Кардиоваскуларни автономни тестове

Нашите резултати потвърждават хипотезата, че честотата на сърдечната автономна дисфункция при МС в повечето случай е асимптомна и с проведените автономни тестове се доказват основно субклинични кардиоваскуларни нарушения (12,81,99,194,291). Кардиоваскуларната дисфункция се проявява клинично със сиптоми на ортостатичен интолеранс. Подобно на резултатите, публикувани от други автори (79,192,265) за липса на взаимовръзка на субективните ортостатични оплаквания при МС и резултатите от автономното изследване, ние не установихме корелация на общата оценка на COMPASS 31–BG и на подскалата ”ортостатичен интолеранс” с кардиоваскуларните автономни тестове, което означава, че нарушенията на ортостатичната реактивност са предимно субклинични. В подкрепа на това е и фактът, че само 3-ма от изследваните пациенти (3,6%) имаха клинично изявена

ортостатична хипотония, докато болните с най-малко 1 абнормен кардиоваскуларен тест бяха със значително по-висока честота (37,7%). Това предполага, че кардиоваскуларната автономната дисфункция може да бъде недооценена чрез субективна оценка и прилагането на клинично изследване може да бъде полезно за откриването на субклинични кардиоваскуларни нарушения. С провеждането на стандартизирани автономни кардиоваскуларни тестове може да оцени обективно и количествено сърдечносъдовия контрол при пациенти с МС.

Установената в настоящото проучване камбинирана автономна увреда - с наличие както на парасимпатикови, така и на симпатикови кардиоваскуларни нарушения, при използване на стандартизирани рефлексни кардиоваскуларни тестове (батерия на Ewing)(88) е в съгласие с резултатите от повечето публикувани проучвания (12,109,147, 210,221,252). Значително по-високата честота на абнормни парасимпатикови (26,7%) спрямо симпатикови (15,8%) тестове показва предоминиране на парасимпатиковата дисфункция.

От трите приложени кардиовагални теста дълбокото дишане, който е сравнително лесен за изпълнение, е най-обективен и показателен за оценка на парасимпатиковия сърдечен контрол при болните с МС. Подобно на други изследователи (20,209,279,291) установихме, че реактивността на СЧ при дълбоко дишане (разликата E-I), като индекс на кардиовагалната функция, е най-честият абнормен парасимпатиков тест (20%), а средният резултат при болните беше значимо по-нисък от този на контролите. При теста на Valsalva нямаше сигнификантна разлика с контролната група, докато третият кардиовагален тест - промяната на СЧ при активно изправяне (индексът 30:15), показа много ниска честотата на абнормост (4%), въпреки значимата сигнификатност между болни и контроли.

Спадането на АН при ортостатичния тест беше сигнификантно в сравнение с контролната група, аналогично на данните на редица изследователи (12,99,213,240). Въпреки че, честота на абнормните резултати при пациентите беше относително ниска, при контролите абнормни отговори не бяха установени. За разлика от ортостатичния, другият симпатиков тест - промяната на ДАН при динамометрията показа висока честота на абнормност (17%) при пациентите. Това е в подкрепа на редица изследователи, които също установяват изометричното мускулно съкращение като най-чест абнормен симпатиков тест (98,222,252). Динамометрията обаче е относително трудна за провеждане и контролите също често имаха абнормни отговори (6%), поради което считаме, че мониторирането на промяната на систолното и диастолното АН при ортостатизъм е по-специфичен тест за установяване на симпатикова вазомоторна дисфункция при пациенти с МС.

3. Зависимост на кардиоваскуларните тестове от продължителността, тежестта и формата на МС.

Основните клинични показатели: продължителност, тежест и форма на МС при настоящето проучване корелираха положително с общата автономна оценка (абнормни и гранични парасимпатикови и симпатикови тестове) от проведеното автономно изследване.

Резултатите от някои проучвания сочат към разпространена и ранна дисфункция на АНС при МС (209) със сърдечно-съдова дисрегулация и увредена судомоторна функция, открита дори при клинично изолиран синдром (240). Наличието на абнормни кардиоваскуларни тестове при нашите пациенти с по-малка продължителност на заболяването също говори за ранно засягане на кардиоваскуларните функции. Но намерената трикратно по-висока честота на абнормни тестове при групата с продължителност на заболяването над 5 години показва, че с течение на времето автономната кардиоваскуларна дисфункция се засилва. Нашите резултати са в потвърждение на установената от други изследователи сигнификантна корелация между процента на абнормните тестове и продължителността на заболяването (13,180). При разпространението на МС във времето и пространството може да се наруши симпатиковия и парасимпатиковия контрол върху кардиоваскуларните рефлекси, предполагайки засягане от плаките на демиелинизация на вазомоторните центрове в главния мозък или на десцендиращите автономни кардиоваскуларни проекции (12,291). По-голямата продължителност на заболяването може да доведе до широко разпространена демиелинизация в ЦНС и следователно до нарушен автономен контрол. Ние установихме по-изразена зависимост на парасимпатиковата кардиоваскуларна дисфункция от продължителността на заболяването. Болните с по-голяма давност на МС имаха приблизително 5 пъти повече от 1 абнормен парасимпатиков тест и само 2 пъти повече от 1 абнормен симпатиков тест, в сравнение с групата с по-малка давност на МС. Резултатите от двегодишно лонгитудинално проучване на Flacheneker и съавт., показват влошаване на кардиовагалните тестове с прогресия във времето, докато симпатиковата вазомоторна функция остава почти непроменена, въпреки влошаването на неврологичния дефицит (97).

Проведените проучвания дават противоречиви резултати относно съпоставката на кардиоваскуларните автономни нарушения с EDSS скалата - от добра корелация (12,99,116,192) до отсъствие на зависимост (16,81,99,147,213). Нашите данни показаха, че процентът на абнормните и гранични парасимпатикови тестове сигнификатнтно се увеличава с увеличаване на тежестта на неврологичния дефицит, докато симпатиковата дисфункция няма сигнификантна корелация с EDSS, въпреки че нараства паралелно с неврологичната увреда. Това е в съгласие с резултатите на McDougall и съавт., които намират сигнификантна корелация само на парасимпатиковите тестове с тежестта на заболяването, оценена с

EDSS (192). Липсата на ясна корелация на кардиоваскуларните нарушения с тежестта на неврологичната увреда може да се дължи на различни причини. В повечето случай кардиоваскуларната дисфункция при МС е асимптомна (192), докато общата оценка от скалата за отчитане на неврологичния дефицит е свързана основно с оценка на двигателната дисфункция. Плаки на демиелинизация, които не дават отражение върху оценяваните с EDSS функции, могат да засегнат анатомично широко пръснатите области на сърдечносъдова регулация и да доведат до автономна кардиоваскуларна дисфункция.

Резултатите от проучването показват, че формата на МС има най-съществено влияние върху кардиоваскуларната дисфункция при МС. Болните с вторично-прогресираща МС имаха сигнификантно по-висок процент на абнормни симпатикови и парасимпатикови тестове в сравнение с тези с простъпно-ремитентен ход на заболяването, което потвърждава по-честата автономната дисфункция при прогресиращите форми на заболяването (вторично- и първично-прогресираща МС) (76,192,194). Вторично-прогресиращата МС, при която влошаването на неврологичния дефицит се дължи основно на невродетенерацията е свързана с изразена автономна дисфункция. Тъй като атрофията е маркер за аксонна увреда, автономните нарушения биха могли да се разглеждат като неблагоприятен прогностичен фактор при МС (79).

Аналогично на други автори не установихме сигнификантни разлики в автономните кардиоваскуларни тестове в зависимост от пола на МС (99).

Базирайки се на изследване на диабетна автономна невропатия Ewing и съавт. дефинират наличието на автономна увреда при наличието на най-малко 2 абнормни кардиоваскуларни теста (88). Ние намерихме относително висока честота (37,7 %) на пациенти с най-малко 1 абнормен симпатиков или парасимпатиков кардиоваскуларен тест. Нашите данни се доближават до резултатите от наскоро проведен метаанализ върху голям брой публикувани проучвания за кардиоваскуларна дисфункция при МС (230). В него Racosta и съавт. установяват честота на един абнормен автономен тест - 42,1% и близо 2 пъти по-ниска честота на 2 абнормни теста - 18,8% (230). Ние установихме много ниска честота на пациенти с МС с най-малко 2 абнормни теста (7,3%), което би могло да доведе до недооценяване на автономната дисфункция при използването на такъв праг. Ето защо смятаме, че използването за праг наличието на 1 абнормен автономен тест е по-подходящ за оценка на кардиоваскуларната дисфункция при пациенти с МС.

4. Оценка на сипматико-вагалния баланс с изследване на ВСЧ

Резултатите от нашето изследване показват, че спектралният анализ на ВСЧ е ценен неинвазивен метод за оценка на

кардиоваскуларната функция и симпатико-вагалния баланс при МС и допълва изследването със стандартизирани автономни тестове.

ВСЧ се определя основно от влиянието на вагуса върху синусовия възел, особено в състояние на покой (37,38,124). Показателите: средно отклонение на R-R интервала (SDRR) и обща мощност на спектъра (TP), отразяват общата вариабилност и тяхното снижение показва редукция на ВСЧ и е показател за намален вагусов тонус (274). Значимо по-ниските стойности на SDRR и TP, както и снижени нискочестотни и високочестонтни области в спектъра при пациентите в сравнение със здравите лица в нашето проучване са в потвърждение на намерената от други автори намалена ВСЧ при МС със сигнификантно по-ниски в сравнение с контролите времеви и честотни параметри (180,280) и сигнификантно снижение на TP (50,60,109,170), както и на HF и LF в покой (170,50). Ние установихме по-висока СЧ на болните в състояние на покой в сравнение с контролите, което също говори за снижена парасимпатиковата функция и доминиране на симпатиковия тонус. Симпатико-вагален дисбаланс, с повишен симпатиков и намален вагусов тонус, е свързан с по-лоша прогноза при остри и хронични соматични и неврологични заболявания (95,268). Връзката между намалената ВСЧ и сърдечно-съдовия риск при МС не е добре изяснена, въпреки че има някои проучвания за по-висока сърдечно-съдовата смъртност при МС в сравнение с общата популация (185).

Подобно на Studer и съавт. нашите данни не показаха сигнификантни разлики в симпатико-вагалния баланс и честотните показатели на болните с МС в зависимост от пола (265).

Продължителността на заболяването сигнификантно повлиява симпатико-вагалния баланс. В покой пациентите с по-голяма продължителност на МС имаха значимо по-високи LFnu и по-ниски HFnu (съответно по-високо отношение LF/HF) в сравнение с контролите и пациентите с по-малка давност на заболяването. Това показва наличие на вагусова дисфункция и симпатиково доминаране при групата на пациентите с по-голяма давност на заболяването. При ортостатична провокация групата с по-голяма продължителност на МС не показа съществено нарастване на отношението LF/HF, като израз на симпатикова хипореактивност, за разлика от групата с по-малка давност на заболяването. Нашите резултати потвърждават резултатите на Mahovic и съавт. за сигнификантна корелация на намалената ВСЧ с продължителността на заболяването, но не и с тежеста на неврологичната увреда(180).

За разлика от резултатите в покой, където проследяваните спектрални показатели (HFnu, LFnu, LF/HF) не показаха съществени различия спрямо тежестта на неврологичната увреда между трите групи пациенти с МС, при ортостатизъм не се наблюдаваше нарастване на LFnu и отношението LF/HF само при групата пациенти с най-висока оценка по EDSS. Това показва изразена симпатикова хипофункция при ортостатична провокация при групата с най-изразена неврологична увреда. Възможно обяснение

на намаленото симпатиково активиране при ортостатична провокация при болните с по-висок EDSS може да бъде липсата на физическа активност и обездвижването на тежко увредените лица, с последващо отражение върху сърдечносъдовата система. Хората, подложени на продължителни периоди на обездвижване имат тахикардия, намалена функционален капацитет и предразположение за ортостатичен интолеранс. Тези промени в сърдечносъдовата функция вероятно се дължат на комбинация от фактори, включително промени в контрола на баланса на телесните течности, което води до неадекватно поддържане на сърдечен ударен обем, променена артериална или венозна съдова функция, промени в хипоталамо-хипофизарно-надбъчената система и хормоналния баланс и намалена автономна рефлексна функция.

В свое проучване Flachenecker и съавт. предполагат, че парасимпатиковата дисфункция може да е последица от МС, докато увредената симпатикова функция може да играе патогенетична роля в развитието на заболяването (97). Данни от експерименталния автоимунен енцефаломиелит при плъхове показват, че активирането на симпатиковата нервна система има имуносупресивен ефект, докато симпатиковата блокада може да засили имунния отговор (56, 57,157, 297). В покой болните с вторично-прогресираща МС имаха значимо по-високо отношение LF/HF в сравнение с контролите и пациентите с пристъпно-ремитентен ход, което показва изместване на симпатико-вагалния баланс в посока на симпатиково доминиране при прогресираща МС. Нашите резултати са в подкрепа на резултатите от друго проучване, съобщаващо за преобладаване на симпатиковата активност в покой при болните с вторично-прогресиращ ход (265). Karaszewski и съавт. установяват повишени норадреналинови нива при хронично-прогресиращите МС пациенти (141), което говори за повишена симпатикова активност. Свързвайки повишеният симпатиков тонус с вероятен имуносупресивен и противовъзпалителен ефект ние предполагаме възможна връзка между симпатиковото доминиране в покой и клиничния ход на МС. Симпатиковата хиперактивност при вторично-прогресираща МС би могла да бъде предпазващ и протектиращ фактор за имунното възпаление с липсата или по-малко пристъпи.

5. Ортостатичен интолеранс и кардиоваскуларни нарушения

Патофизиологичният механизъм на ортостатичния интолеранс при пациентите с МС не е добре изяснен (169,213,221,291), като асимптомните нарушения на ортостатичната реактивност са много по-чести от симптоматичните (195). Мониторирането на промяната на АН при ортостатичен тест показа симпатикова хипореактивност при болните с МС с понижение на САН, за разлика от контролната група при която установихме значимо покачване на този показател в сравнение с покой. При сравняване на пациентите с и без

оплаквания от ортостатичен интолеранс намерихме намалена реактивност на артериално налягане при симпатиковите кардиоваскуларни тестове – динамометрия и ортостатизъм, докато при кардиовагалните тестове липсваха съществени различия. Тези наши резултати за нарушена симпатикова вазоконстрикция при болните с оплаквания от ортостатичен интолеранс са в подкрепа на установената от Flachenecker и съавт. симпатиковата хипофункция при болните с МС и ортостатична замаяност (99). С умерените разлики в симпатиковите тестове могат да бъдат бяснени и леките симптоми на ортостатична замаяност, които преобладаваха при нашите пациенти. Ние също така установихме, че при ВПМС броят на пациентите с оплаквания от ортостатичен интолеранс е два пъти повече, отколкото на пациентите без такива оплаквания, за разлика от групата с ПРМС, където пациентите бяха равномерно разпределени.

На фона на относително честите оплаквания от ортостатичен интолеранс, честотата на ортостатична хипотония при нашите пациенти беше много ниска (3,6 %), подобна на ниската честота на ортостатична хипотония при МС, намирана от други автори (от 3 до 14%) (20,99,192,264,291). Различията в честота на ортостатичната хипотония в тези проучвания може да се дължи отчасти на различните дефиниции на постурална хипотония (88,274) и на различната продължителност на ортостатичния тест. В настоящото проучване болните с ортостатична хипотония (двама мъже и една жена) бяха с вторично-прогресираща МС и тежка степен на инвалидност. Това е в съгласие с установената от други автори по-често срещана ортостатичната хипотония при първично- и вторично-прогресиращите форми на заболяването (76,192,243) и при пациентите с по-тежка инвалидност по EDSS (192). Би могло да се предположи, че ортостатичната хипотония при МС вероятно се дължи и на намаленото рефлекторно активиране на симпатиковата нервна система, което е свързано с намалената двигателна активност и обездвижването на пациентите с тежка неврологична дисфункция, предполагаща към ортостатичен интолеранс.

6. Кардиоваскуларна дисфункция и синдром на умора при МС

От направеното проучване беше установено, че умората е много често срещан симптом при болни с МС. Клинично значима умора (оценка по FSS ≥4) имаха 63% от пациентите, съизмеримо с резултатите от други проучвания (284). Средната оценка на изследваните от нас пациентите по FSS (4,42±1,53) не се отличава съществено от тази на редица автори от различни европейски страни (24,27,284).

Аналогично на Iriarte и съавт. и Kroencke и съавт. не установихме зависимост на синдрома на умора с основните

клинични показатели на заболяването: форма, тежест и продължителност (131,151).

Средната оценка по BDI за депресивност на болните беше относително ниска (10,84), подобна на установената от Backalidou и съавт. (27). Ролята на депресията като важен предиктор на синдрома на умора при МС не е категорично потвърдена, като някои изследвания намират взаимовръзка между тях (29,31), докато в други - няма съществена корелация (130,154,288). Ние установихме сигнификантна връзка между умората и оценката за депресивност при изследваните пациенти. Въпреки това, предполагаме, че поради значително по-ниската честота на депресия в сравнение със синдрома на умора, депресивността не може напълно да обясни наличието на умора при МС.

Субективните автономни оплаквания за всичките подскали на COMPASS 31-BG корелират положително с FSS, като болните с умора имаха 2 пъти по-висока средна оценка за подскалата "ортостатичен интолеранс" в сравнение с групата без умора, което е в подкрепа на данните на Cortez и съавт. за наличието на връзка между оплакванията от ортостатичен интолеранс и наличието на умора (63). Ние намерихме твърде близка честота на оплакванията от ортостатичен интолеранс (57%) с тази на клинично значима умора (63%) при пациентите, което предполага корелация на кардиоваскуларна автономна дисфункция със синдрома на умора при МС.

Ортостатичната хипотония е основна характеристика на заболявания като мултисистемна дегенерация (МСА) и първична автономна недостатъчност (идиопатична ортостатична хипотония), при които се установяват изразени автономни нарушения. При тези заболявания е установено, че ортостатичната хипотония е свързана с оплаквания от обща слабост, отпадналост и умора, наподобяващи асоциацията със симпатикова вазомоторна дисфункция (98).

Freeman и съавт. допускат връзка между автономна дисфункция и наличието на хронична умора, като се базират на изследване на кардиоваскуларната вариабилност при синдром на хронична умора (СХУ) и излагат хипотезата за наличието на повишена симпатикова активност в покой и намалена реактивност при провокиращи стимули (107). В настоящото проучване групата на МС с умора имаше по-висока СЧ в покой, като израз на симпатиково доминиране. Проведеното автономно изследване установи съществени различия между пациентите с и без умора. Резултатите от проведените кардиоваскуларни тестове показаха, че умората при МС може да се свърже с хипоадренергичен ортостатичен отговор поради симпатиковата вазомоторна дисфункция. Симпатиковите тестове (динамометрия и ортостатичен тест) имаха сигнификантни различия между двете групи болни, което е в подкрепа на данните на други автори (98,163,194). В същото време от парасимпатиковите тестове само при дълбокото дишане установихме несигнификантна

разлика между групите, което показва относително съхранен вагусов контрол върху сърдечната честота. При спектралния анализ се установи по-малко покачване на ниските честоти (LF) и на отношението LF/HF при ортостатизъм при болните с умора, което също показва симпатикова хипофункция. Може да се предположи, че провеждането на лечение на ортостатичния интелеранс и на ортостатичната хипотония с повишен прием на течности или симпатикомиметици ще намали умората при пациентите с МС.

7. Кардиоваскуларна автономна функция и влияние на имуномодулиращата терапия

Нашите резултати не показват връзка между прилаганата имуномодулираща терапия при ПРМС и резултатите от кардиоваскуларните тестове и изследването на ВСЧ. Болните, които бяха на лечение с различни имуномодулиращи медикаменти нямаха съществени различия помежду си и с пациентите без терапия, както по отношение на хемодинамичните и спектралните показатели, така и по отношение на симпатиковите и парасимпатиковите автономни кардиоваскуларни тестове. В 2-годишно лонгитудинално проучване Flachenecker и съавт. не намира статистически значими разлики в оценката на кардиоваскуларните тестове между пациентите с МС, лекувани с интерферон-b и тези приемащи плацебо (97). Установени са повишена парасимпатикова модулация и барорефлексна чувствителност при пациенти преди започване на лечение с fingolimod, които след първата доза на лекарството са имали по-изразено забавяне на сърдечната честота, но няма данни за дългосрочните ефекти върху автономните кардиоваскуларни функции (125). Ние не установихме разлика в кардиоваскуларните показатели при пациентите на терапия с fingolimod, макар и малко на брой, с останалите пациенти. За определяне влиянието на медикаментозната терапия върху вариабилността на сърдечната честота е необходимо провеждането на лонгитудинални проучвания.

8. Автономни нарушения и МРТ промени

Редица изследвания са опитвали да свържат автономната дисфункция при МС с демиелинизиращи лезии в специфични региони на ЦНС. Проведените изследвания обаче не показват убедителни резултати и естеството на патофизиологичната връзка между автомна дисфункция и локализация на демиелинизиращите лезии при МС остава неясна. Предвид засягането на множество автономни функции се преполага, че плаките на демиелинизация са разположение в каудалната част на мозъчния ствол и в шийния миелон (12,221,264,291).

Нашите резултати показаха, че броят и локализацията на лезиите в ЦНС не корелират с резултатите от кардиоваскуларните автономни тестове и с вариабилността на сърдечната честота. Тези данни са в съответствие с повечето проучвания, които не намират връзка между демиелинизиращите лезии и абнормните

кардиоваскуларни тестове (20,60,79,109). Тези резултати не са изненадващи, тъй като слабата корелацита между Т2 лезиите и неврологичния дефицит при МС (клинико-радиологичен парадокс) е добре известна (32,197). Причина за него може да бъде фактът, че не се взема в предвид аксонната увреда при МС и невинаги се провежда МРТ на гръбначен мозък. Нормално изглеждащото бяло вещество често има намалена плътност на миелина, аксонна загуба и микроглиална активация (15).

De Seze и съавт. намират корелация между клиничната автономна увреда и резултатите от лабораторните кардиоваскуларни тестове с наличието на атрофия и намалена площ на напречното сечение на гръбначния мозък, без да се установява връзка с броя или локализацията на демиелинизиращите лезии (79). Нашите данни не подкрепят тази хипотеза, като изследваните кардиоваскуларни показатели нямаха корелация с атрофията на мозъчния ствол и шийния миелон.

В заключение можем да кажем че, множествената склероза води до дисфункция на автономната нервна система и нарушена сърдечносъдова регулация. Кардиоваскуларните автономни симптоми, свързани с ортостатичен интолеранс, са често срещани, но те нямат изразена връзка с резултатите от автономни тестове. Това предполага, че кардиоваскуларната автономна дисфункция може да бъде недооценена чрез субективна оценка и прилагането на клинично автономно изследване може да допринесе за откриването на субклинични кардиоваскуларни нарушения. При болните с МС кардиоваскуларния автономен контрол е нарушен и лабораторното изследване показва комбинирана автономна увреда с предоминиране на парасимпатиковата кардиоваскуларна дисфункция.

VI. ИЗВОДИ

1. Множествената склероза води до дисфункция на автономната нервна система с намалена вариабилност на сърдечната честота и намалена реактивност на артериалното налягане, което определя наличието на нарушен сърдечносъдов автономен контрол.
2. Кардиоваскуларната дисфункция е предимно субклинична и няма съществена връзка между наличието на автономни симптоми и резултатите от кардиоваскуларните тестове. Честотата на клинично изявената ортостатична хипотония е много ниска.
3. Установява се комбинирана кардиоваскуларна увреда, с предоминиране на парасимпатиковата дисфункция.
4. Тестът с дълбоко дишане е обективен и показателен за оценка на парасимпатиковия сърдечен контрол, а реактивността на артериалното налягане при ортастатизъм е много специфичен тест за установяване на симпатиковата вазомоторна дисфункция при МС.
5. Няма съществена разлика в автономната дисфункция по отношение на пола на болните.
6. Тежестта и продължителността на МС повлиява кардивоскуларните автономни функции, изразено в по-голяма степен за парасимпатиковия сърдечен контрол.
7. Формата на заболяването повлиява сигнификантно вариабилността на сърдечната честота и симпатико-вагалния баланс. Специфични маркери на вторично-прогресиращата МС са симпатиковото предоминиране в покой и липсата на симпатикова реактивност при ортостатизъм.
8. Синдромът на умора при МС може да се свърже с нарушена симпатикова кардиоваскуларна функция.
9. Изследването на кардиоваскуларните функции при МС чрез стандартизирани автономни тестове е обективен и информативен метод. Той се допълва от изследване на вариабилността на сърдечната честота със спектрален анализ, който прецизира връзката на симпатико-вагалния баланс с основните клинични показатели на заболяването.
10. Не се установява зависимост на кардиоваскуларните нарушения от прилаганата имуномодулираща терапия.
11. Не се установява корелация между кардиоваскуларната дисфункция при МС и МРТ находката.

VII. ПРИНОСИ

Научно-теоретични приноси

1. За първи път в България се изследват автономните и кардиоваскуларните нарушения при болни с МС.
2. За първи път в България се извършва комплексна оценка на кардиоваскуларната функция с използване на стандартизирани автономни тестове и изследване на вариабилност на сърдечната честота със спектрален анализ.

Приноси с приложен характер

3. Валидиран е въпросник за автономни нарушения при МС на български език (COMPASS 31-BG).

Приноси с потвърдителен характер

4. Потвърждава се наличието на комбинирана парасимпатикова и симпатикова кардиоваскуларна автономна дисфункция при болните с МС.
5. Потвърждава се връзката на синдрома на умора при МС с нарушената симпатикова кардиоваскуларна функция.

Публикации и научни съобщения по темата на дисертационния труд

Публикации в списания

1. Дамянов, П., Миланов, И. Кардиоваскуларна автономна дисфункция при множествена склероза. Двигателни нарушения, 2018, 15, 1, 14-23.
2. Дамянов, П., Миланов, И., Иванова, С. Стамболиева, К. Превод, адаптация и валидиране на COMPASS 31 на български език за използване при пациенти с множествена склероза. Двигателни нарушения, 2018, 15, 2, 9-14.
3. Дамянов, П., Миланов, И., Стамболиева, К. Кардиоваскуларната автономна дисфункция и синдром на умора при множествена склероза. Двигателни нарушения, 2018, 15, 2, 23-29.
4. Велчева, И., Димитров, Н., Дамянов, П. Кардиоваскуларни автономни нарушения при множествена склероза. Мозъчносъдови заболявания, 12, 2005,1, 36-39.
5. Велчева, И., Димитров, Н. Дос., Мантарова, С., Дамянов, П., Димитров, Н. Дим., Запрянова, Л. Изследване на автономния баланс при някои неврологични заболявания чрез анализ на вариабилността на сърдечната честота. Българска неврология, 9,2009, 30-32.
6. Velcheva, I., Damianov, P., Mantarova, S., Antonova, N. Hemorheology and heart rate variability in patients with diabetes mellitus type 2. Clinical Hemorheology and Microcirculation 49, 2011, 1–4, 513-518 .(IF =2,838, индивидуален IF= 0,709)

Научни съобщения

1. XVII Национален конгрес по неврология с международно участие 17-20 май 2018 г., к.к. Златни пясъци. Дамянов, П., Миланов, И., Стамболиева, К. Синдром на умора при множествена склероза – корелация със кардиоваскуларната автономна дисфункция. Резюме. Българска неврология, 2018, 19, 2, 45.
2. XIV Национален конгрес по неврология с международно участие 7-10 май 2015 г., к.к. Златни пясъци. Дамянов, П., Велчева, И., Стамболиева, К. Кардиоваскуларна автономна дисфункция при множествена склероза – корелация със синдром на умора. Резюме. Българска неврология, 2015, 16, 1, 82.
3. XIV Национален конгрес по неврология с международно участие 7-10 май 2015 г., к.к. Златни пясъци . Дамянов, П., Велчева, И., Стамболиева, К. Кардиоваскуларни автономни нарушения при множествена склероза. Резюме. Българска неврология, 2015, 16, 1, 82-83.
4. Първи национален конгрес на БАНМХ с международно участие, 2-4 октовмри 2015 г., София. Damianov, P., Stambolieva, K., Velcheva, I. Cardiovascular Autonomic Dysfunction in Multiple Sclerosis. Abstract. Neurosonology and Cerebral Hemodynamics, 2015, 11, 2, 114.

Summary

Introduction: Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory demyelinating disease of the central nervous system and may have in its clinical picture symptoms of autonomic dysfunction. MS patients often have disturbances in urinary, gastrointestinal, sexual, sudomotor, pupilomotor and cardiovascular functions. Urinary and sexual dysfunction are particularly stressful for most patients, limit their activity, and play a significant role in their overall disability and quality of life. The clinical role of other autonomic symptoms, including cardiovascular, is less well understood. Various studies have found that abnormalities in cardiovascular autonomic tests in MS patients are heterogeneous and variable. On the other hand, the association of cardiovascular dysfunction and fatigue syndrome in MS is possible but poorly studied.

The aim of the study is to determine the frequency and severity of cardiovascular autonomic dysfunction in multiple sclerosis patients, to investigate the association of cardiovascular dysfunction with fatigue syndrome and to search for correlation between the number and the localization of demyelinating lesions in the CNS with the results from the cardiovascular autonomic tests.

Contingent and methods: Ninety-one MS patients (63 women, 28 males, mean age 41,7 ± 10 years), 64 (70%) with relapsing-remitting and 27 (30%) - with secondary-progressive form of the disease were investigated. The control group includes 67 healthy subjects (mean age 40,8±8,4). Arterial pressure and heart rate (HR) were monitored. Standardized cardiovascular tests were applied and the heart rate variability (HRV) was evaluated at rest, during deep breathing and orthostatic test by a power spectral analysis. Questionnaires for assessing the autonomic symptoms (COMPASS 31-BG), for Fatigue (FSS) and for depression (BDI II) were used.

Results: The subjective orthostatic complaints were common in MS (57%) (COMPASS 31-BG), while the incidence of orthostatic hypotension was 3,6% - 3 patients (2 males and 1 female), all with a secondary progression of MS and a severe disability. From the parasympathetic tests, the change in HR in deep breathing (difference E-I) is the most common abnormal test (in 20% of patients). From the sympathetic tests most abnormal was dynamometry (in 17% of patients). We found at least one abnormal cardiovascular tests (CVT) in 37,7% of MS patients (parasympathetic CVT – 26,7%, sympathetic CVT – 5,8%) and at least two abnormal CVT in 7,3% of MS patients. Statistical significance was found between MS and the control group for the parasympathetic, sympathetic and total autonomic score (Mann-Whithney U-test $p < 0,05$).

Lack of correlation of the orthostatic intolerance with the results of cardiovascular tests (Spearman correlations $rs \leq 0,20$). The frequency parameters: SDRR, LF, HF, TP are significantly lower in MS at rest, during deep breathing, and orthostatism in relation to reduced HRV.

The severity and duration of MS affect cardiovascular autonomic functions, more pronounced for parasympathetic cardiac control. The form of the disease significantly affects the variability of heart rate and sympathetic balance. At rest, LFnu and HFnu are significant in SPMS compared to controls (sympathetic domination for SPMS at rest). The change in LF/HF ratio in orthostatism is significant in RRMS and controls (sympathetic reactivity for SPMS in orthostatism).

Significant difference between FSS scores for MS patients (4,42 ±1,53) and controls (3,3±1,1) was observed. Sixty-three percent of the patients have fatigue and 20,7% of them have mild and moderate depression, which correlates with FSS scores. Patients with fatigue have autonomic impairment, with prevalence of abnormalities in sympathetic cardiovascular tests. Spectral analysis show low sympathetic reactivity with a small rise in low frequencies in orthostatic test for the patients with fatigue, that indicated a sympathetic dysfunction.

Cardiovascular tests showed a very poor correlation with the finding of MRI. We found a weak dependence of the parasympathetic score with the number of supratentorial lesions (rs = 0,24) and of the total autonomic score with the atrophy of brain stem and cervical myelone (rs = 0,26). The LF/HF ratio does not correlate with plaque count and localization as well as with atrophy

Conclusion: Multiple sclerosis leads to dysfunction of the autonomic nervous system with decreased heart rate variability and reduced blood pressure reactivity, which determines the presence of impaired cardiovascular autonomic control. Cardiovascular dysfunction is predominantly subclinical and there is no significant association between the presence of autonomic symptoms and the results of cardiovascular tests. Combined cardiovascular dysfunction was found, with predominance of parasympathetic dysfunction. The fatigue syndrome in MS may be associated with impaired sympathetic cardiovascular function. There is no correlation between cardiovascular dysfunction in MS and MRI findings.

БЕЛЕЖКИ