

Деменция с тельцами Леви и вегетативная регуляция сердечной деятельности

И.Г. Тишкова, И.С. Преображенская

Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова (Москва)

При деменции с тельцами Леви (ДТЛ) нейродегенеративный процесс затрагивает не только центральные, но и периферические нервные структуры, наиболее часто — нейроны вегетативных ганглиев, что может лежать в основе вегетативных расстройств, в том числе периферической вегетативной недостаточности. Целью исследования стал анализ вегетативной регуляции сердечной деятельности у больных ДТЛ с помощью оценки вариабельности сердечного ритма. В исследование были включены 23 пациента с вероятной ДТЛ. Контрольную группу составили здоровые испытуемые, сопоставимые по полу и возрасту. При ДТЛ достоверно чаще развивалась периферическая вегетативная недостаточность. Ортостатическая гипотензия возникала уже на ранних стадиях заболевания у половины пациентов. Спектральный анализ сердечного ритма у пациентов с ортостатической гипотензией показал относительное преобладание высокочастотных волн на фоне снижения мощности низкочастотных волн спектра, что свидетельствует о снижении симпатических влияний на сердечный ритм. Относительная парасимпатикотония сочеталась с нарушением ритма сердца в виде наджелудочковых экстрасистол. Анализ влияния на ритм сердца препаратов, применяющихся для лечения когнитивных и двигательных расстройств, показал, что леводопа снижает вариабельность сердечного ритма и парасимпатический тонус за счет стимуляции кардиальных адренорецепторов. Антихолинэстеразные средства не оказывают влияния на вариабельность ритма сердца, однако способны уменьшать выраженность ортостатической гипотензии.

Ключевые слова: деменция с тельцами Леви, вегетативные расстройства, вариабельность сердечного ритма

Деменция с тельцами Леви (ДТЛ) — вторая по частоте причина деменций у пожилых, встречающаяся, по разным данным, в 7–30% случаев деменций [1, 4–7, 23]. Основными клиническими проявлениями ДТЛ являются когнитивные нарушения, достигающие степени деменции, психотические и поведенческие расстройства и паркинсонизм. Важной диагностической особенностью ДТЛ являются значительные флуктуации когнитивных и двигательных функций. Среди других признаков, свидетельствующих в пользу диагноза, можно отметить: частые падения, обмороки, повышенную чувствительность к нейролептикам [7, 23].

Согласно диагностическим критериям, наличие вегетативных нарушений не является обязательным признаком, свидетельствующим в пользу ДТЛ. Однако многие исследования показывают, что частота их возникновения при ДТЛ довольно велика [7–10, 16, 25]. Периферическая вегетативная недостаточность и ортостатическая гипотензия как ее проявления являются типичными клиническими симптомами ДТЛ [7, 9, 16]. По выраженности вегетативных нарушений пациенты с ДТЛ занимают промежуточное положение между пациентами с болезнью Паркинсона и мультисистемной атрофией [30]. Детальный клинический анализ вегетативных нарушений при ДТЛ, проведенный И.С. Преображенской и А.А. Струенко, показал, что основными вегетативными нарушениями у пациентов ДТЛ являются снижение массы тела, непереносимость жары, ангидроз и тазовые расстройства в виде обстипации и нарушения мочеиспускания [7–9]. При оценке вегетативной реактивности на основании исследования глазосердечного, каротидного и солитарного рефлексов было показано, что у пациентов с ДТЛ преобладает парасимпатический тип реакций [7] и нередко обнаруживается гиперчувствительность каротидного синуса [20]. Было также выявлено, что у пациен-

тов с ДТЛ развиваются такие симптомы, как брадикардия, фиксированный пульс, нарушение сердечного ритма, являющиеся проявлениями синдрома кардиальной дисавтономии.

Патогенез кардиальной дисавтономии до конца не ясен. На основании морфологических исследований было показано, что образование телец Леви с последующей гибелью нейронов происходит не только в коре, подкорковых ядрах и вегетативных ядрах головного мозга, но и на периферии, а именно в боковых рогах спинного мозга и симпатических ганглиях [14, 31, 32]. В результате гибели нейронов симпатических ганглиев гибнут и постганглионарные симпатические волокна, что подтверждается при проведении скинтиграфии миокарда с радиоизотопом MIBG, снижение накопления которого свидетельствует о поражении симпатических постганглионарных волокон [18, 26, 28].

Помимо дифференциально-диагностического значения, изучение вегетативных нарушений при ДТЛ важно еще и для анализа патофизиологии заболевания, поскольку эти нарушения могут лежать в основе дисфункции сердечно-сосудистой системы (ССС), что, в свою очередь, может стать дополнительным фактором, усугубляющим нейродегенеративный процесс [7, 32]. Параллельно с изучением кардиальной дисавтономии оценивается влияние препаратов, использующихся для лечения деменции, на состояние ССС при ДТЛ.

Цель данного исследования — оценить наличие и выраженность кардиальной дисавтономии у пациентов с ДТЛ, ее связь с другими клиническими проявлениями заболевания и проанализировать влияние антихолинэстеразных и дофаминергических препаратов на состояние ССС при ДТЛ.

Характеристика пациентов и методов исследования

Обследованы 21 пациент с ДТЛ (восемь мужчин и 13 женщин) и девять здоровых человек (пятеро мужчин и четыре женщины), составивших контрольную группу. Средний возраст пациентов с ДТЛ составил $76,05 \pm 4,8$ года, пациентов контрольной группы — $72,78 \pm 6,2$ года. По полу и возрасту группы были сопоставимы. Диагноз «вероятная ДТЛ» устанавливался в соответствии с критериями I.G. McKeith et al. [23]. Критериями отбора в группы были: отсутствие в анамнезе указаний на перенесенный инфаркт миокарда и другие клинически значимые сердечно-сосудистые расстройства, а именно ишемическую болезнь сердца, гиперхолестеринемию, нарушение проводимости и ритма сердца, атеросклеротический стеноз сонных и позвоночных артерий более 50%. Из исследования исключались также пациенты с грубым двигательным дефектом, затрудняющим проведение активной ортостатической пробы, и пациенты, получающие лечение бета-блокаторами и другими препаратами, влияющими на сердечный ритм и проводимость. Пациентам, получавшим терапию антихолинэстеразными средствами, проводилась регистрация ЭКГ для контроля длительности интервала PQ и исключения замедления внутрисердечной проводимости. При наличии изменений на ЭКГ пациенты исключались из анализа.

Выраженность когнитивных расстройств у пациентов с ДТЛ оценивалась с помощью количественных нейропсихологических шкал (краткой шкалы оценки психического статуса — КШОПС, батареи тестов на лобную дисфункцию — БТЛД, теста последовательного соединения цифр — ТПСЦ, теста рисования часов — ТРЧ и теста исследования памяти в модификации Гробера и Бушке). Когнитивные нарушения у пациентов с ДТЛ согласно баллу КШОПС достигали степени деменции ($20,43 \pm 4,11$).

Выраженность двигательных расстройств у пациентов с ДТЛ оценивалась с помощью унифицированной шкалы оценки болезни Паркинсона (УШОБП), части I—III [13] и шкалы Хена и Яра в модификации Lindvall (1989) [15].

Семь (33,3%) пациентов с ДТЛ получали лечение антихолинэстеразными средствами (реминил или экселон), восемь (38,1%) пациентов принимали антагонист NMDA-рецепторов (мемантин) и два пациента (9,5%) получали сочетанную терапию — мемантин+ингибиторы ацетилхолинэстеразы. Шесть (28,6%) пациентов получали лечение леводопой в среднесуточной дозе 500 мг ($300\text{--}750$ мг/сут), из них два пациента получали леводопу в качестве монотерапии и четыре — в дополнение к мемантину (три человека) или реминилу (один человек). Два (9,5%) пациента на момент обследования лекарственной терапии не получали.

Клиническая оценка вегетативных расстройств проводилась с помощью субъективной шкалы вегетативных нарушений, включающей девять наиболее распространенных симптомов вегетативной дисфункции при паркинсонизме (снижение массы тела, наличие симптомов ортостатической гипотензии, потливости, гипогидроза, сухости кожных покровов, слюнотечения, сухости рта, нарушения мочеиспускания и обстипации). Выраженность каждого нарушения оценивалась по трехбалльной системе (0 — отсутствие нарушения, 1 — жалобы выявляются лишь при тщательном опросе, 2 — пациент включает нарушение в круг жалоб, 3 — выраженность нарушения настолько велика, что носит дезаптирующий характер) [9].

Активная ортостатическая проба (без применения поворотного стола) проводилась по методике W. Birkmaier (1976). После 15-минутного отдыха в горизонтальном положении пациенту измерялось артериальное давление (АД) и определялась частота сердечных сокращений (ЧСС). Затем пациент принимал вертикальное положение, в котором сразу же после его подъема и через минутные интервалы в течение 5 мин стояния измерялись ЧСС и АД. Критерием наличия ортостатической гипотензии являлось снижение уровня систолического АД более чем на 20 мм рт. ст. и отсутствие его восстановления через 30–60 с после активного вставания до исходных цифр. При проведении ортостатической пробы с помощью активного опроса у пациента уточнялось наличие субъективных проявлений ортостатических реакций, таких, как головокружение, наличие «мушек перед глазами», предобморочного состояния, выраженной слабости и связанной с ней неустойчивости.

Инструментальная оценка вегетативной регуляции сердечной деятельности проводилась с помощью анализа вариабельности сердечного ритма (ВСР) — метода, основанного на изучении динамики интервалов RR в покое и при различных пробах. Этот метод активно используется в кардиологии и эндокринологии для оценки вегетативных нарушений у перенесших инфаркт миокарда больных и пациентов с сахарным диабетом [2, 3, 21, 29].

В исследовании использовалась программа «Доктор А» для кратковременной записи сердечного ритма в течение 15–20 мин. Программа автоматически исключает из расчета эктопические несинусовые комплексы. При наличии суправентрикулярной аритмии или большого (более 5%) количества эктопических комплексов пациент исключался из анализа. Запись сердечного ритма проводилась через 1,5–2 часа после еды, после периода адаптации к условиям исследования в горизонтальном положении в течение 15–20 мин в тихой затененной комнате. Оценивались следующие статистические показатели: RRcp, SDNN и RMSSD. RRcp (мс) — средняя длительность интервалов RR. Данный показатель соотносится с частотой сердечных сокращений и позволяет судить о наличии у пациента бради- или тахикардии. SDNN (standard deviation of the NN interval, мс) — стандартное отклонение (SD) величин нормальных интервалов RR (NN). Интервалы RR между комплексами QRS нормальных кардиоциклов принято называть интервалами NN (normal-normal). Аномальные интервалы RR из анализа исключаются. SDNN является интегральным показателем, характеризующим вариабельность сердечного ритма в целом, при снижении которого можно косвенно судить о снижении вегетативных влияний на сердечный ритм, однако он не позволяет достоверно судить, о снижении каких (симпатических или парасимпатических) влияний идет речь. RMSSD (the square root of the mean squared differences of successive NN interval, мс) — квадратный корень из среднего квадратов разностей величин последовательных пар интервалов NN. Этот показатель учитывает не длительность интервалов NN, а разность длительности соседних интервалов NN. Показатель RMSSD является отражением активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы и позволяет косвенно оценить парасимпатические влияния на сердечный ритм [29].

Геометрический анализ вариабельности сердечного ритма проводился на основании построения графиков Лоренца, на которых продолжительность каждого интервала (RR) сопоставлялась с длительностью последующего интервала

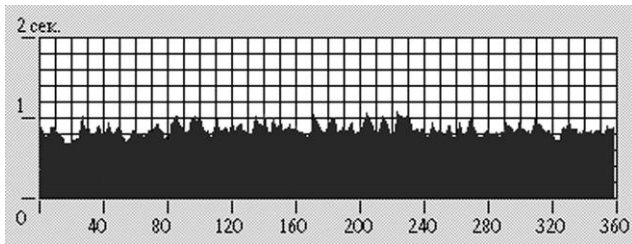


рис. 1: Пример ритмограммы

(RR+ 1). Оценивались ширина (SD1) и длина (SD2) точечного облака (рис. 1). SD2 является интегральным показателем, характеризующим вариабельность сердечного ритма в целом, SD1 отражает динамику изменения последовательных RR-интервалов от удара к удару, обусловленную активностью парасимпатической нервной системы, что позволяет оценить ее влияние на сердечный ритм. Преимущества оценки этих параметров над стандартными статистическими состоит в том, что данные показатели более стабильны и менее подвержены влиянию артефактов.

При изучении ритмограммы (рис. 2) нетрудно убедиться, что она имеет вид периодически повторяющейся волны, а точнее, нескольких волн, которые имеют определенную частоту и амплитуду. Вклад каждой из этих частот в структуру ритма оценивается при помощи анализа Фурье, результатом которого является построение графика зависимости амплитуды колебания от их частоты (спектрограммы). Оценивается мощность (мс^2) колебания (т.е. вычисляется площадь) в пределах определенного частотного диапазона. В норме в спектре выделяют три пика колебаний: высокочастотные волны (ВЧВ) — диапазон 0,15–0,4 Гц, низкочастотные волны (НЧВ) — 0,04–0,15 Гц и очень низкочастотные волны (ОНЧВ) — 0,003–0,04 Гц. Как показывают исследования, мощность ВЧВ совпадает с дыханием пациента и служит отражением парасимпатических влияний на кардиоритм. Мощность НЧВ совпадает с колебаниями частоты пульса пациента и служит отражением как симпатических, так и парасимпатических кардиальных влияний. Мощность ОНЧВ также определяется состоя-

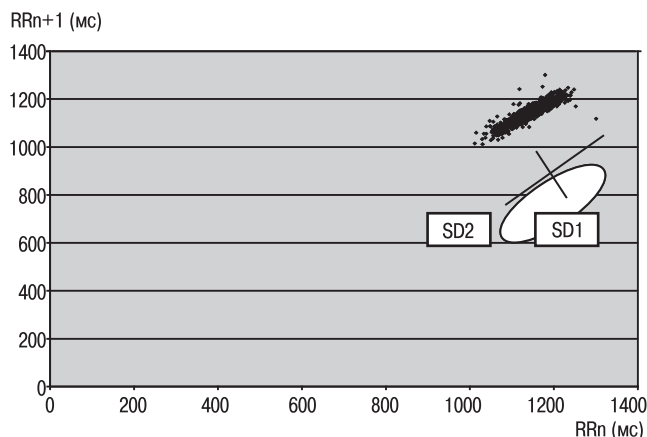


рис. 2: Диаграмма Лоренца

RRn — длительность n-го RR-интервала; RRn+1 — длительность последующего RR-интервала; SD1 — ширина точечного облака, показатель отражает динамику RR-интервалов от удара к удару, обусловленную парасимпатической активностью; SD2 — длина точечного облака, показатель является дисперсией длительности RR-интервалов, отражает вариабельность ритма в целом

нием барорефлекторной реактивности в системе регуляции АД. Механизм происхождения ОНЧВ окончательно не установлен. Мощность этой волновой составляющей спектра сердечного ритма зависит от состояния гормональной и гуморальной регуляции [3, 29].

В исследовании оценивались как абсолютные величины ВЧВ, НЧВ, ОНЧВ (мс^2), так и нормализованные показатели (ВЧВн, НЧВн, %), которые отражают долю ВЧВ и НЧВ в общей мощности спектра, из которого исключены ОНЧВ (ВЧВн = ВЧВ/(общая мощность — ОНЧВ) $\times$ 100%; НЧВн = НЧВ/(общая мощность — ОНЧВ) $\times$ 100%). Также рассчитывалось отношение НЧВ и ВЧВ (НЧ/ВЧ индекс). Данный показатель характеризует соотношение симпатических и парасимпатических влияний на ритм сердца. Чем меньше данный индекс, тем больше выражены парасимпатические влияния на частоту сердечных сокращений. Нарастание НЧ/ВЧ индекса свидетельствует о степени доминирования симпатических кардиальных влияний [3, 29].

Статистический анализ результатов проводился с помощью программы SPSS, версии 10.0. Данные приведены в виде средних $\pm$ стандартное отклонение. Оценку достоверности различий проводили при помощи непараметрического критерия Вилкоксона. При проведении корреляционного анализа использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. При $p < 0,05$ различия считали достоверными.

таблица 1: Выраженность (в баллах, $M \pm m$) и частота возникновения (%) вегетативных расстройств у пациентов исследуемых групп с помощью субъективной шкалы

Вегетативные расстройства	Контрольная группа	ДТЛ
Снижение массы тела: выраженность частота	$0,43 \pm 0,79$ 28,6%	$0,65 \pm 0,98$ 39,1%
Ортостатическая гипотензия: выраженность частота	$0,14 \pm 0,38^*$ 14,3%#	$0,78 \pm 0,85^*$ 60,9%#
Нарушение мочеиспускания: выраженность частота	$0,14 \pm 0,38^*$ 14,3% •	$0,87 \pm 0,97^*$ 56,5% •
Запоры: выраженность частота	$0,57 \pm 0,98$ 28,6%	$0,96 \pm 1,15$ 52,3%
Дистальный гипогидроз: выраженность частота	$0,57 \pm 0,98$ 28,6%	$0,87 \pm 1,1$ 43,5%
Гипергидроз: выраженность частота	0 0	$0,39 \pm 0,84$ 21,7%
Гиперсаливация: выраженность частота	$0,14 \pm 0,38$ 14,3%	$0,43 \pm 0,79$ 26,1%
Сухость кожи: выраженность частота	$0,57 \pm 0,79$ 42,9%	$0,52 \pm 0,99$ 26,1%
Сухость рта: выраженность частота	$0,57 \pm 0,79$ 42,9%	$0,61 \pm 0,99$ 34,8%

Примечание: * $p < 0,05$; # $p = 0,04$; • $p = 0,061$.

Результаты

Анализ клинических симптомов показал, что вегетативные нарушения разной степени выраженности наблюдались у 60% пациентов с ДТЛ. Наиболее часто у пациентов с ДТЛ имелись тазовые расстройства в виде частых позывов на мочеиспускание (56,5%), запоры (52,3%), ортостатическая гипотензия (60,9%), дистальный гипогидроз (43,5%) и снижение массы тела (39,1%). У пациентов контрольной группы основные жалобы были на сухость кожи (42,9%) и сухость рта (42,9%). Сравнительный анализ вегетативных нарушений у пациентов с ДТЛ и испытуемых контрольной группы показал, что частота встречаемости и выраженность таких симптомов, как ортостатическая гипотензия и нарушения мочеиспускания статистически достоверно выше у пациентов с ДТЛ ($p < 0,05$) (табл. 1).

При проведении ортостатической пробы падение АД более чем на 20 мм рт. ст. наблюдалось у девяти из 21 (42,8%) пациента с ДТЛ, при этом у семи человек (33,3%) последующего восстановления АД не наблюдалось. У трех пациентов ортостатическая гипотензия сочеталась с фиксированным пульсом, а у пяти человек с ОГ наблюдалась артериальная гипертензия в горизонтальном положении. Ни у одного испытуемого контрольной группы при проведении ортостатической пробы ортостатической гипотензии, равно как и гипертензией в положении лежа, не выявлено (рис. 3).

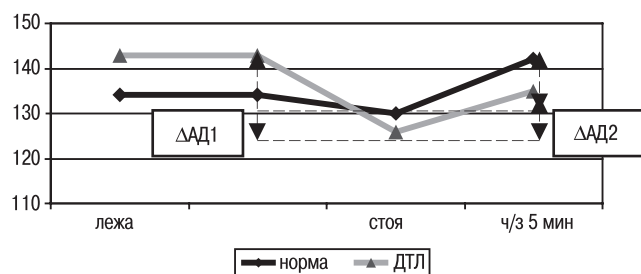


рис. 3: Динамика артериального давления при ортостатической пробе у больных с деменцией с тельцами Леви и в контрольной группе

$\Delta\text{АД1}$ – девиация АД при переходе из положения лежа в вертикальное положение ($\text{АД лежа} - \text{АД стоя}$); $\Delta\text{АД2}$ – девиация АД через 5 мин стояния ($\text{АД через 5 мин} - \text{АД стоя}$); $p < 0,05$ при сравнении $\Delta\text{АД1}$ в группе больных ДТЛ с АД первой контрольной группы; $p < 0,05$ при сравнении $\Delta\text{АД2}$ в группе больных ДТЛ с АД второй контрольной группы

таблица 2: Анализ показателей variability сердечного ритма в исследуемых группах

Показатель	Контрольная группа	ДТЛ
RRcp, мс	1022,44 ± 80,38	967,52 ± 131,88
SDNN, мс	37,75 ± 13,17	37,57 ± 12,75
RMSSD, мс	21,67 ± 9,19	19,32 ± 7,34
SD1, мс	30,7 ± 15,86	24,39 ± 14,35
SD2, мс	44,1 ± 13,1	39,40 ± 13,39
ВЧВ, мс ² ВЧВн, %	14,9 ± 10,5 46,07	9,84 ± 8,5 38,5
НЧВ, мс ² НЧВн, %	17,32 ± 11,5 52,89	16,72 ± 12,47 60,4
ОНЧВ, мс ²	40,67 ± 42,1	34,6 ± 25,74
НЧ/ВЧ индекс	2,53 ± 3,67	2,23 ± 1,66

Анализ статистических и спектральных параметров variability сердечного ритма у пациентов с ДТЛ и контрольной группы статистически значимых различий между группами не выявил (табл. 2). При графическом изображении RR-интервалов на диаграммах Лоренца (рис. 4) статистически достоверных различий параметров SD1 и SD2 в исследуемых группах также выявлено не было.

Учитывая неоднородность пациентов с ДТЛ, вся группа больных была разделена на две подгруппы, в зависимости от наличия ортостатической гипотензии. Группу пациентов с ортостатической гипотензией (группа 1) составили семь (33,3%) пациентов, средний возраст $76,43 \pm 5,53$ года; группу без ортостатической гипотензии (группа 2) – 14 пациентов (66,7%), средний возраст $75,86 \pm 4,61$ года. Длительность заболевания составила $3,86 \pm 2,79$ года в группе 1 и $3,11 \pm 2,5$ у пациентов группы 2. По длительности заболевания и возрасту пациенты исследуемых групп достоверно не отличались. При оценке когнитивных функций у пациентов с ортостатической гипотензией и без нее достоверных различий выявлено не было. По выраженности паркинсонизма пациенты с ортостатической гипотензией достоверно отличались от пациентов группы 2 (общий балл по УШОБП в группе 1 составил $41,43 \pm 20,01$ и $29,0 \pm 10,47$ – в группе 2, $p = 0,058$), причем преимущественно за счет снижения повседневной активности (балл II части УШОБП у пациентов с ортостатической гипотензией составил $10,29 \pm 5,71$, у пациентов без нее – $6,54 \pm 2,67$, $p = 0,05$). При оценке выраженности вегетативных нарушений на основании субъек-

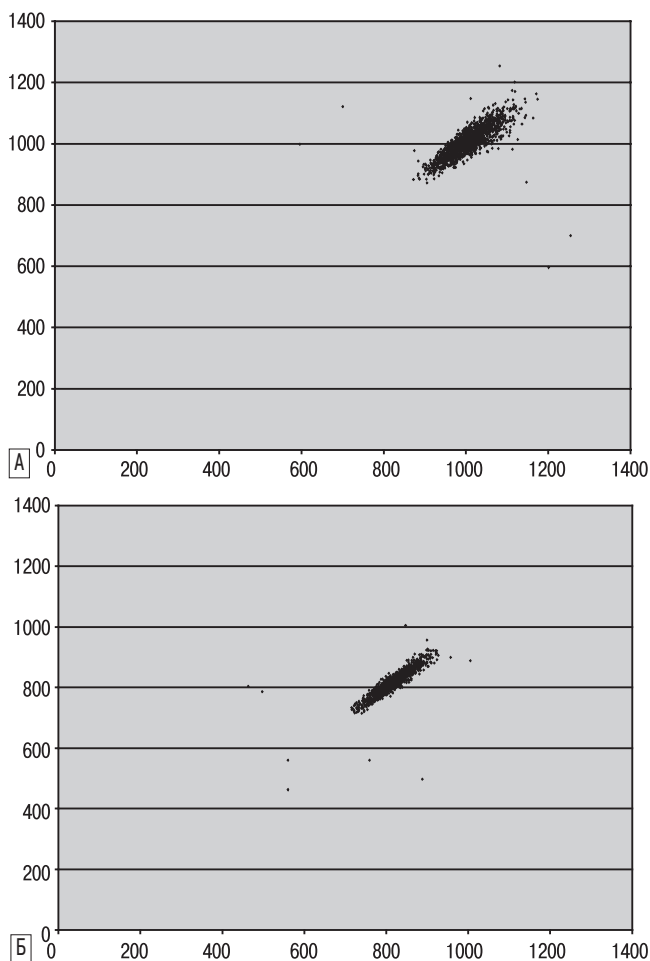


рис. 4: Примеры графиков Лоренца

А – пациент контрольной группы; Б – больной ДТЛ

таблица 3: Анализ показателей variability сердечного ритма у пациентов с ДТЛ с ортостатической гипотензией и без нее в сравнении с контрольной группой

Показатель	Контрольная группа (9)	ДТЛ	
		с ортостатической гипотензией (7)	без ортостатической гипотензии (14)
SDNN, мс	37,75 ± 13,17	33,14 ± 11,68	39,95 ± 13,1
RMSSD, мс	21,67 ± 9,19	17,69 ± 8,1	20,2 ± 7,08
SD1, мс	30,7 ± 15,86	25,17 ± 19,37	23,97 ± 11,88
SD2, мс	44,1 ± 13,1	36,35 ± 18,87	41,06 ± 10,01
ВЧВ, мс ² ВЧВн, %	14,9 ± 10,5 46,07	11,26 ± 13,27 49,14*	9,07 ± 5,04 32,8*
НЧВ, мс ² НЧВн, %	17,32 ± 11,5 52,89	12,38 ± 13,15 49,71*	19,06 ± 11,95 66,16*
ОНЧВ, мс ²	40,67 ± 42,1	22,61 ± 19,82*	41,05 ± 26,9*
НЧ/ВЧ индекс	2,53 ± 3,67	1,69 ± 1,77	2,5 ± 1,6

Примечание: * $p < 0,05$ (Манн-Уитни).

тивной шкалы было обнаружено, что у пациентов группы 1 достоверно больше выражен гипогидроз и обстипация по сравнению с пациентами в группе 2 ($p < 0,05$). В группе пациентов с ортостатической гипотензией достоверно чаще наблюдалась гипертензия в горизонтальном положении ($p < 0,05$). По принимаемым препаратам группы значимо не различались.

Проведенный анализ variability сердечного ритма показал, что показатели существенно отличались у пациентов групп 1 и 2. У пациентов с ортостатической гипотензией было отмечено выраженное снижение variability сердечного ритма, преимущественно за счет мощности ОНЧВ. При этом после исключения из анализа мощности ОНЧВ отмечалось преобладание ВЧВн и снижение НЧВн, что свидетельствует о снижении симпатических и относительном увеличении парасимпатических влияний на сердечный ритм (табл. 3). Указанные различия были статистически достоверными ($p < 0,05$). При сравнении пациентов группы 1 и пациентов контрольной группы достоверных различий получено не было (возможно, в силу малочисленности групп).

Анализ сердечного ритма в исследуемых группах показал, что у больных с ДТЛ чаще, чем в контрольной группе, возникают суправентрикулярные экстрасистолы при переходе в вертикальное положение при активной ортостатической пробе. Так, у 12 из 21 (57%) пациента с ДТЛ были зарегистрированы суправентрикулярные экстрасистолы, причем у девяти из них отмечались множественные экстрасистолы при переходе в вертикальное положение. У испытуемых контрольной группы отмечались единичные экстрасистолы в 20% случаев, что статистически достоверно ($p < 0,05$) отличается от пациентов с ДТЛ. Множественные экстрасистолы в контрольной группе не отмечались. Сравнительный анализ больных ДТЛ с ортостатической гипотензией и без нее показал, что пациенты с ортостатической гипотензией по количеству экстрасистол при вставании достоверно отличались от пациентов без гипотензии и контроля ($p < 0,05$).

Учитывая, что большинство пациентов с ДТЛ получали комбинированную терапию, нельзя исключить влияния лекарственных препаратов на сердечный ритм. Поэтому

таблица 4: Анализ взаимосвязи параметров variability сердечного ритма с приемом препаратов леводопы, мемантина и антихолинэстеразных средств

Показатель	ЛЕВОДОПА без препарата / с препаратом; г, р	МЕМАНТИН без препарата / с препаратом; г, р	АХЭС без препарата / с препаратом; г, р
SDNN, мс	40,06/29,16 $r = -0,349$ $p = 0,011$	31,9/42,49 $r = 0,348$ $p = 0,011$	30,08/40,63 $r = 0,329$ $p = 0,017$
RMSSD, мс	21,56/14,95 $r = -0,340$ $p = 0,014$		15,36/21,53 $r = 0,345$ $p = 0,012$
ВЧВ, мс ²	9,58/5,92 $r = -0,277$ $p = 0,047$		
НЧВ, мс ²			11,3/21,3 $r = 0,342$ $p = 0,013$
ОНЧВ, мс ²	49,56/23,00 $r = -0,275$ $p = 0,048$		23,17/44,6 $r = 0,362$ $p = 0,008$
ΔАД при вставании			16,6/9,3 $r = -0,214$ $p = 0,042$
АД через 5 мин			124,46/142,33 $r = 0,341$ $p = 0,004$

Примечание: Курсивным шрифтом выделены параметры, которые имеют статистическую значимость при проведении многофакторного дисперсионного анализа влияния леводопы, мемантина и антихолинэстеразных средств (АХЭС) на показатели variability сердечного ритма.

был проведен корреляционный анализ (табл. 4) взаимосвязи параметров variability сердечного ритма и принимаемых лекарственных препаратов, который показал, что препараты леводопы оказывали отрицательное влияние на сердечный ритм. Это проявлялось в снижении variability сердечного ритма за счет снижения мощности ВЧВ и ОНЧВ ($R > 0,5$, $p < 0,005$). Была выявлена положительная взаимосвязь между variability сердечного ритма и приемом мемантина ($R > 0,5$, $p < 0,05$). При приеме антихолинэстеразных средств отмечалось увеличение variability сердечного ритма (SDNN) за счет увеличения мощности НЧВ и ОНЧВ в спектре ($R > 0,5$, $p < 0,005$), а также значительно уменьшалась выраженность и представленность ортостатической гипотензии ($p < 0,05$). Для исключения ложных корреляционных взаимосвязей далее был проведен многофакторный дисперсионный анализ, в который в качестве контрольных переменных были включены параметры «диагноз» и «наличие ортостатической гипотензии». Дисперсионный анализ показал, что препараты леводопы снижали variability сердечного ритма и мощность ВЧВ, а следовательно, снижали и парасимпатический тонус. Мемантин и антихолинэстеразные средства на сердечный ритм не оказывали влияния. Однако последние значительно уменьшали выраженность ортостатической гипотензии. На основании четырехпольных таблиц сопряженности методом χ^2 было показано, что случаи ортостатической гипотензии не связаны с терапией антихолинэстеразными средствами ($p = 0,131$), поэтому можно считать наличие ортостатической гипотензии непосредственным проявлением самого заболевания.

Обсуждение

Проведенное исследование показало, что среди вегетативных нарушений, типичных для ДТЛ, наиболее частым симптомом является ортостатическая гипотензия, выявляемая почти у 50% пациентов. При этом в половине случаев ДТЛ с ортостатической гипотензией наблюдается гипертензия в положении лежа с недостаточным нарастанием пульса в ортостатической пробе. Полученные нами данные согласуются с результатами проведенных ранее исследований, которые показали, что периферическая вегетативная недостаточность характерна для больных ДТЛ и возникает уже на ранних стадиях заболевания [7, 19, 22, 25].

Анализ средних показателей variability ритма сердца во всей группе пациентов с ДТЛ показал отсутствие существенных различий в сравнении с группой здоровых испытуемых. Однако последующий сравнительный анализ при выделении из группы ДТЛ пациентов с ортостатической гипотензией показал, что у таких пациентов отмечается значительное снижение variability сердечного ритма и мощности ОНЧВ. При этом наблюдается смещение симпатопарасимпатического баланса: относительное увеличение доли ВЧВн в спектре над НЧВн и снижение абсолютной величины НЧ/ВЧ индекса у пациентов с ортостатической гипотензией. Это свидетельствует о снижении симпатических влияний на сердечный ритм, что, вероятно, обусловлено нейродегенерацией не только центральных симпатических структур, но и периферических нейронов боковых рогов спинного мозга и симпатических ганглиев. Полученные данные согласуются с результатами исследований, ранее проведенных японскими учеными, которые доказали с помощью I-MIBG скинтиграфии, что у пациентов с ДТЛ наблюдается дегенерация постганглионарных симпатических волокон [18, 28]. Именно выраженность страдания периферических отделов симпатической вегетативной нервной системы отличает ДТЛ от других нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Паркинсона и мультисистемная атрофия [26]. Исследование показало клиническую неоднородность пациентов с ДТЛ. Это подтверждает факт, что клинический полиморфизм проявлений при ДТЛ зависит от топики и степени выраженности дегенеративного процесса. Метод оценки variability сердечного ритма доступен, прост и достаточно информативен для выявления группы пациентов с риском развития симптомов кардиальной дисавтономии.

Было также обнаружено, что пациенты с ДТЛ и ортостатической гипотензией достоверно чаще, чем здоровые испытуемые и пациенты с ДТЛ без ортостатической гипотензии, демонстрируют развитие суправентрикулярной экстрасистолии в ортостатической пробе. Механизм развития экстрасистол у больных ДТЛ с ортостатической гипотензией не совсем ясен. Мы предполагаем, что при данном заболевании вследствие снижения влияния симпатических вегетативных структур на сердце возможно развитие денервационной гиперчувствительности к гуморальным факторам

проводящей системы сердца, обладающей автоматизмом. Ранее было показано, что, в отличие от больных периферической вегетативной недостаточностью, у больных ДТЛ адреномедуллярные клетки надпочечников остаются интактными, поэтому уровень циркулирующих в крови катехоламинов не изменен [10]. Таким образом, появление суправентрикулярных экстрасистол на фоне кардиальной дисавтономии может быть результатом воздействия норадреналина на десимпатизированный миокард. Сходные механизмы развития вегетативно обусловленных нарушений сердечного ритма были описаны ранее при других заболеваниях, в частности, при сахарном диабете [21].

Выявленные изменения variability сердечного ритма у пациентов с ДТЛ нельзя интерпретировать без учета влияния терапии на сердечный ритм. Анализ влияния на ритм сердца отдельных лекарственных препаратов, применяющихся для лечения когнитивных и двигательных расстройств, показал, что препараты леводопы снижают variability сердечного ритма преимущественно за счет парасимпатических влияний на сердечный ритм. Несмотря на то что современные препараты леводопы содержат в своем составе ингибиторы ДОФА-декарбоксилазы, нельзя полностью исключить возможность образования периферического дофамина, который, стимулируя адренорецепторы сердца, способствует развитию экстрасистолии, вазоконстрикции кардиальных сосудов и, вероятно, относительному снижению парасимпатического тонуса [12]. Учитывая, что даже на фоне приема леводопы в группе больных ДТЛ с ортостатической гипотензией была выявлена относительная парасимпатикотония, полученные при оценке variability ритма изменения можно интерпретировать как проявление самого заболевания, а не как действие терапии на сердечный ритм. При назначении мемантина и антихолинэстеразных средств — галантамина и ривастигмина — влияния на variability сердечного ритма выявлено не было. Проведенные ЭКГ-исследования показали отсутствие удлинения интервала PQ — это свидетельствует, что антихолинэстеразные препараты, вызывая брадикардию, не оказывают влияния на внутрисердечную проводимость. Что касается снижения антихолинэстеражными препаратами выраженности ортостатической гипотензии, мы полагаем, что данный эффект обусловлен облегчением ацетилхолинзависимой передачи импульсов как между нейронами центральной нервной системы, так и на периферии в вегетативных ганглиях между пре- и постганглионарными волокнами, иннервирующими сердце и сосуды [11, 24, 27]. Следует отметить, что ингибиторы ацетилхолинэстеразы, эффективные в отношении ортостатической гипотензии, не потенцируют развития гипертензии в горизонтальном положении [27]. Поэтому данный эффект антихолинэстеразных средств представляется интересным с точки зрения возможности использования указанных препаратов в качестве корректоров ортостатической гипотензии у пациентов без признаков нарушения внутрисердечной проводимости при нейродегенеративных заболеваниях.

Список литературы

1. Артемьев Д.В., Голубев В.Л., Яхно Н.Н. Заболевания с преимущественным поражением экстрапирамидной системы. В кн.: Яхно Н.Н., Штульмана Д.Р. (ред.). Болезни нервной системы: Руководство для врачей. Т. 2. М.: Медицина, 2001: 75–106.
2. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. М.: Наука, 1984.
3. Вейн А.М. Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика. М.: МИА, 2002.
4. Дамулин И.В., Яхно Н.Н. Дегенеративные заболевания с когнитивными расстройствами. В кн.: Яхно Н.Н., Штульмана Д.Р. (ред.). Болезни нервной системы: Руководство для врачей. Т. 2. М.: Медицина, 2001: 176–195.
5. Захаров В.В., Хатиашвили И.Т., Яхно Н.Н. Деменция с тельцами Леви. Неврол. журн. 1998; 6: 7–11.
6. Левин О.С. Паркинсонизм. В кн.: Шток В.Н., Иванова-Смоленская И.А., Левин О.С. (ред.). Экстрапирамидные расстройства: Руководство по диагностике и лечению. М.: МЕДпресс-информ, 2002: 87–264.
7. Преображенская И.С. Деменция с тельцами Леви. Дис. ... докт. мед. наук. М., 2005.
8. Преображенская И.С., Струченко А.А. Вегетативные расстройства при деменции тельцами Леви. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 2005; 2: 24–28.
9. Струченко А.А. Двигательные и вегетативные нарушения при деменции с тельцами Леви и болезни Паркинсона: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2004.
10. Ballard C., Shaw F., McKeith I. et al. High prevalence of neurovascular instability in neurodegenerative dementias. *Neurol.* 1998; 51: 1760–1762.
11. Ballard C., Lane R., Barone P. et al. Cardiac safety of rivastigmine in Lewy body and Parkinson's disease dementias. *Int. J. Clin. Pract.* 2006; 60: 639–645.
12. Bouhaddi M., Vuillier F., Fortrat J.O. et al. Impaired cardiovascular autonomic control in newly and long-term-treated patients with Parkinson's disease: involvement of L-dopa therapy. *Auton. Neurosci.* 2004; 116: 30–38.
13. Fahn S., Elton R. UPDRS committee. Unified Parkinson's disease rating scale. In: Fahn S., Marsden C., Calne D. (eds.). Recent developments in Parkinson's disease. N. Y.: Macmillan, 1987.
14. Hishikawa N., Nashizume Y., Hirayama M. et al. Brainstem-type Lewy body disease presenting with progressive autonomic failure and lethargy. *Clin. Auton. Res.* 2000; 10: 139–143.
15. Hoehn N.H., Yahr M.D. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurol.* 1967; 17: 427–442.
16. Horimoto Y., Matsumoto M., Akatsu H. et al. Autonomic dysfunctions in dementia with Lewy bodies. *J. Neurol.* 2003; 250: 530–533.
17. Iwasaki Y., Yokokawa Y., Aiba I. et al. Autopsy findings in a case of dementia with Lewy bodies with marked autonomic failure and repetitive cardiopulmonary arrest. *Rinsho Shinkeigaku* 2005; 45: 596–599.
18. Kashihara K., Ohno M., Kawada S. et al. Reduced cardiac uptake and enhanced washout of 123I-MIBG in pure autonomic failure occurs conjointly with Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *J. Nucl. Med.* 2006; 47: 1099–1101.
19. Kaufmann H., Nahm K., Purohit. et al. Autonomic failure as the initial presentation of Parkinson disease and dementia with Lewy bodies. *Neurol.* 2004; 28: 1093–1095.
20. Kenny R.A., Shaw F.E., O'Brien J.T. et al. Carotid sinus syndrome is common in dementia with Lewy bodies and correlates with deep white matter lesions. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2004; 75: 966–971.
21. Laederach-Hofmann K., Mussgay L., Winter A. et al. Early autonomic dysfunction in patients with diabetes mellitus assessed by spectral analysis of heart rate and blood pressure variability. *Clin. Physiol.* 1999; 19: 97–106.
22. Larner A.J., Mathias C.J., Rossor M.N. Autonomic failure preceding dementia with Lewy bodies. *J. Neurol.* 2000; 247: 229–231.
23. McKeith I.G., Galasko D., Kosaka K. et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurol.* 1996; 47: 1113–1124.
24. McLaren A.T., Allen J., Murray A. et al. Cardiovascular effects of donepezil in patients with dementia. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2003; 15: 183–188.
25. Oka H., Morita M., Onouchi K. et al. Cardiovascular autonomic dysfunction in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.* 2007; 254: 72–77.
26. Orimo S., Amino T., Takahashi A. et al. Cardiac sympathetic denervation in Lewy body disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2006; 12 (Suppl. 2): 99–105.
27. Singer W., Opfer-Gehrking T.L., McPhee B.R. et al. Acetylcholinesterase inhibition: a novel approach in the treatment of neurogenic orthostatic hypotension. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2003; 74: 1294–1298.
28. Taki J., Yoshita M., Yamada M. et al. Significance of 123I-MIBG scintigraphy as a pathophysiological indicator in the assessment of Parkinson's disease and related disorders: it can be a specific marker for Lewy body disease. *Ann. Nucl. Med.* 2004; 18: 453–461.
29. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. «Heart rate variability – Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use». Special report. *Eur. Heart J.* 1996; 17: 354–381.
30. Thaisethawatkul P., Boeve B.F., Bennarroch E.E. et al. Autonomic dysfunction in dementia with Lewy bodies. *Neurol.* 2004; 62: 1804–1809.
31. Yamanaka Y., Asahina M., Hiraga A. et al. Over 10 years of isolated autonomic failure preceding dementia and Parkinsonism in 2 patients with Lewy body disease. *Mov. Disord.* 2007; 15: 595–597.
32. Yume O., Yuji I., Junko A. et al. Lewy bodies in the sinoatrial nodal ganglion: Clinicopathological studies. *Pathol. Int.* 2004; 54: 682–687.

Dementia with Lewy bodies and autonomic regulation of cardiac functions

I.G. Tishkova, I.S. Preobrazhenskaya

Department of Neurology, I.M. Sechenov Moscow Medical Academy (Moscow)

Key words: dementia with Lewy bodies, autonomic disturbances, heart rhythm variability

In dementia with Lewy bodies (DLB) neurodegenerative process affects not only central, but also peripheral nervous structures, most frequently, neurons of autonomic ganglia, which may underlay autonomic dysfunction, including peripheral autonomic failure. The purpose of this study was to analyze autonomic regulation of cardiac functions in patients with DLB with the assessment of the heart rhythm variability. Twenty three patients with probable DLB were enrolled in the study. A control group was composed of healthy individuals comparable by sex and age. In DLB peripheral autonomic failure occurred significantly more frequently. Orthostatic hypotension manifested at already early stages of the disease in half of the patients. Spectral analysis of the heart rhythm in patients with orthostatic hypotension

showed relative predominance of high-frequency waves on the background of decreased power of low-frequency waves of the spectrum, which suggests decrease of sympathetic influence on the heart rhythm. Relative parasympathicotonia combined with heart rhythm abnormalities seen as supraventricular extrasystols. Analysis of the influence on the heart rhythm of drugs used for the treatment of cognitive and motor disorders showed that levodopa decreased the heart rhythm variability and parasympathic tonus because of stimulation of cardiac adrenoreceptors. Anticholinesterase medications do not influence the heart rhythm variability, but can decrease severity of orthostatic hypotension.

Контактный адрес: Преображенская Ирина Сергеевна — докт. мед. наук, вед. науч. сотр. отдела неврологии и клинической нейрофизиологии НИЦ ММА им. И.М. Сеченова. Москва 119 435, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1. Тел.: +7 (499) 246-80-22;
e-mail: preobrajenskaya@mma.science.ru

И.Г. Тишкова — аспирант кафедры нервных болезней лечебного факультета Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова (Москва)