

Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАН
и Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2018 Том 10 №1



EPILEPSY AND PAROXYZMAL CONDITIONS

ISSN 2077-8333

2018 Vol. 10 №1

www.epilepsia.su

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

Клинико-нейрофизиологические и нейровизуализационные характеристики взрослых пациентов с фокальной эпилепсией с нарушениями сердечного ритма и проводимости в иктальном периоде

Рублева Ю.В.¹, Терян Р.А.², Авакян Г.Г.¹, Савенков А.А.³,
Соломатин Ю.В.³, Олейникова О.М.¹, Теплышова А.М.³,
Миронов М.Б.⁴, Красильщикова Т.М.¹, Бурд С.Г.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Островитянова, 1, Москва 117997, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Петроверигский переулок, 10-3, Москва 101100, Россия)

³ Городские поликлиники г. Москвы

⁴ Детский медицинский центр неврологии и педиатрии, Москва (Проспект Андропова, 13/32, Москва 119021, Россия)

Резюме

Цель – изучение группы взрослых пациентов с фокальной эпилепсией и установленными иктальными нарушениями сердечного ритма и проводимости с учетом нозологических, анамнестических, клинических, электроэнцефалографических и нейровизуализационных особенностей. **Материалы и методы.** В исследование было отобрано 70 пациентов в возрасте от 18 лет до 51 года с подтвержденным диагнозом фокальная эпилепсия с сохраняющимися на момент исследования эпилептическими приступами на фоне проводимой противозепилептической терапии без сопутствующей кардиальной патологии с установленными иктальными изменениями сердечного ритма и проводимости. **Результаты.** Среди обследованных больных преобладали пациенты с диагнозом «структурная фокальная эпилепсия», длительным течением заболевания, с частыми эпилептическими приступами, с височной и лобно-височной локализацией эпилептогенного очага, принимающие несколько противозепилептических препаратов. Наиболее часто нарушения сердечного ритма и проводимости возникали у мужчин, с серийным течением пароксизмов, с билатеральными тонико-клоническими приступами, с приступами, возникающими во время сна. **Заключение.** Своевременное выявление и обследование пациентов из групп высокого риска по иктальным аритмиям позволит предотвратить развитие нарушений ритма и проводимости сердца во время развития эпилептических приступов, в том числе жизнеугрожающего характера.

Ключевые слова

Фокальная эпилепсия, эпилептические приступы, видео-ЭЭГ-мониторинг, противозепилептические препараты, нарушения сердечного ритма и проводимости.

Статья поступила: 20.12.2017 г.; в доработанном виде: 19.01.2018 г.; принята к печати: 19.03.2018 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Рублева Ю.В., Терян Р.А., Авакян Г.Г., Савенков А.А., Соломатин Ю.В., Олейникова О.М., Теплышова А.М., Мironov M. B., Красильщикова Т.М., Бурд С.Г. Клинико-нейрофизиологические и нейровизуализационные характеристики взрослых пациентов с фокальной эпилепсией с нарушениями сердечного ритма и проводимости в иктальном периоде. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2018; 10 (1): 14-24. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.1.014-024.

Clinical, neuro-physiological and neuro-visual analysis of adult patients with focal epilepsy and abnormalities of cardiac rhythm and conduction in the ictal period

Rubleva Y. V.¹, Teryan R. A.², Avakyan G. G.¹, Savenkov A. A.³, Solomatin Y. V.³, Oleynikova O. M.¹, Teplysheva A. M.³, Mironov M. B.⁴, Krasilshchikova T. M.¹, Burd S. G.¹

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia (1 Ostrovityanova Str., Moscow 117997, Russia)

² National medical research center of preventive medicine of the Ministry of health of the Russian Federation (Petroverigskii pereulok, 10-3, Moscow 101100, Russia)

³ City polyclinics of Moscow

⁴ Medical Center for Pediatric Neurology and Pediatrics (13/32 Andropov Avenue, Moscow 101100, Russia)

Summary

Objective. To conduct a survey of adult patients with focal epilepsy and ictal disturbances of cardiac rhythm and conduction, considering the disease classification, anamnesis, clinical, electroencephalographic and neuroimaging data. **Materials and methods.** We selected 70 patients aged 18 to 51 years old with confirmed diagnoses of focal epilepsy with epileptic seizures persisting at the time of the study on the background of antiepileptic therapy without concomitant cardiac disorders but with confirmed ictal changes in the cardiac rhythm and conduction. **Results.** Among the examined patients, those with long lasting "structural focal epilepsy", frequent epileptic attacks, temporal and frontal-temporal epileptogenic foci, taking several antiepileptic drugs, prevailed. Most of the heart rhythm and conduction abnormalities occurred in male patients with serial paroxysms, bilateral tonic-clonic seizures, or sleep seizures. **Conclusion.** The timely detection and examination of patients with high risk of ictal arrhythmias is able to prevent disturbances of cardiac rhythm and heart conduction during epileptic seizures, including those with a life-threatening potential.

Key words

Focal epilepsy, epileptic seizures, video EEG monitoring, antiepileptic drugs, cardiac rhythm and conduction disorders.

Received: 20.12.2017; in the revised form: 19.01.2018; accepted: 19.03.2018.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests and no need for financial disclosure regarding this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Rubleva Y. V., Teryan R. A., Avakyan G. G., Savenkov A. A., Solomatin Y. V., Oleynikova O. M., Teplysheva A. M., Mironov M. B., Krasilshchikova T. M., Burd S. G. Clinical, neuro-physiological and neuro-visual analysis of adult patients with focal epilepsy and abnormalities of cardiac rhythm and conduction in the ictal period. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. [Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya]. 2018; 10 (1): 14-24 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.1.014-024.

Corresponding author

Address: 1 Ostrovityanova Str., Moscow 117997, Russia.

E-mail address: Julia2105@rambler.ru (Rubleva Y. V.).

Введение

Течение эпилепсии нередко связано с появлением и развитием коморбидных состояний, которые могут влиять на прогноз заболевания и выбор противоэпи-

лептической терапии. Особое внимание уделяется сопутствующим нарушениям ритма сердца и проводимости, поскольку сердечная аритмия у пациентов с эпилепсией может приводить к серьезным послед-

ствиям, в т.ч. к внезапной смерти [1-3]. Большая часть публикаций относительно сердечных аритмий при эпилепсии описана со стороны кардиологических нарушений в иктальном и интериктальном периодах и роли нарушений ритма сердца и проводимости в патогенезе синдрома внезапной необъяснимой смерти при эпилепсии (SUDEP) [4-8]. Также во многих исследованиях сообщается о возможном влиянии противосудорожных препаратов, в особенности препаратов из группы блокаторов натриевых каналов, на сердечный ритм и проводимость, однако данные зачастую противоречивы [9-15]. В литературе представлены данные экспериментальных исследований о влиянии локализации и латерализации эпилептогенного очага на частоту и характер нарушений ритма сердца в иктальном периоде. Так, в исследованиях Oppenheimer S. M. с соавт. (1990, 1992) сообщается, что при стимуляции правой островковой коры возникает прессорное влияние на функцию сердца и развитие тахикардии в связи с активацией симпатической нервной системы, при стимуляции левой островковой долики – развитие брадикардии и асистолии в связи с активацией парасимпатической нервной системы [16-18]. Однако другие клинические исследования убедительно не подтвердили эти данные; имеются сообщения о том, что и при правополушарном, и при левополушарном расположении эпилептогенного очага наиболее часто регистрируется синусовая тахикардия и тахикардия [19,20].

Выявление пациентов с эпилепсией с высоким риском нарушений ритма и проводимости сердца является важной задачей, стоящей перед эпилептологом и кардиологом, в связи с возможным появлением тяжелых осложнений и последствий.

Публикации, посвященные описанию неврологических особенностей пациентов с эпилепсией с иктальными нарушениями ритма сердца, носят единичный характер. В связи с этим является актуальным изучение анамнестических данных, клинической неврологической, нейрофизиологической и нейровизуализационной характеристик, а также динамики течения эпилепсии, эффективности принимаемой противосудорожной терапии, определение локализации и латерализации эпилептогенного поражения у пациентов данной группы.

Цель исследования – изучение группы взрослых пациентов с фокальной эпилепсией и установленными иктальными нарушениями сердечного ритма и проводимости с учетом нозологических, анамнестических, клинических, электроэнцефалографических и нейровизуализационных особенностей.

Материалы и методы

В исследование было отобрано 70 пациентов в возрасте от 18 лет до 51 года с подтвержденным диагнозом «фокальная эпилепсия» с сохраняющимися на момент исследования эпилептическими при-

ступами на фоне проводимой противосудорожной терапии (фармакорезистентным течением эпилепсии), без сопутствующей кардиальной патологии с выявленными нарушениями сердечного ритма и проводимости в период развития эпилептических приступов.

Из 70 пациентов 36 мужчин (51,4%), 34 женщины (48,6%). Клинический неврологический осмотр включал подробный сбор анамнеза, оценку клинической картины, частоты, хронологической приуроченности эпилептических приступов, особенностей постиктального и интериктального периодов, динамики развития заболевания, детальный анализ соматического, неврологического статуса и противосудорожной терапии. В рамках исследования всем пациентам были проведены продолженный видео-ЭЭГ-мониторинг с включением сна, МРТ головного мозга, продолженный мониторинг ЭКГ посредством имплантации подкожного петлевого регистратора Reveal XT (Medtronic, США), имеющего возможность одноканальной записи ЭКГ длительностью до трех лет. Длительность наблюдения пациентов составила 1 год.

Тип приступов и форма эпилепсии определялись согласно Рабочей классификации типов приступов ILAE 2017 г. и классификации эпилепсии ILAE 2017 г [21].

Для оценки тяжести течения эпилепсии была использована классификация Luhdorf et al. (1986) [22]: мягкое течение (легкая степень тяжести) – три и менее эпилептических приступов в год; средняя степень тяжести – 12 и менее эпилептических припадков в год; тяжелое течение (тяжелая степень) – 13 и более эпилептических пароксизмов в год.

На основании полученных данных определена локализация эпилептогенного очага, проведена корреляция между клиническими, нейрофизиологическими, нейровизуализационными и электрокардиографическими данными.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программ Microsoft Excel XP, SPSS 21 (Microsoft, США). Описательная статистика приводится в виде медианы и процентелей – ME [25%; 75%]. Описательная статистика качественных признаков представлена в виде абсолютных и относительных величин с доверительным интервалом 95%.

Результаты

Возраст больных варьировал от 18 лет до 51 года, медиана возраста составила ME 32 [27; 39] года.

При анализе возрастных характеристик пациентов изучаемой группы на момент обследования было установлено, что преобладали больные в возрастном интервале от 30 до 39 лет – 41,4%, в период от 19 до 29 лет – 34,3%, пациенты в возрасте старше 40 лет – 24,3% случаев.

Длительность заболевания колебалась от трех до 47 лет. Медиана длительности заболевания у исследуемых составила ME 15 [10; 24] лет. Средняя

Количество случаев / Number of cases

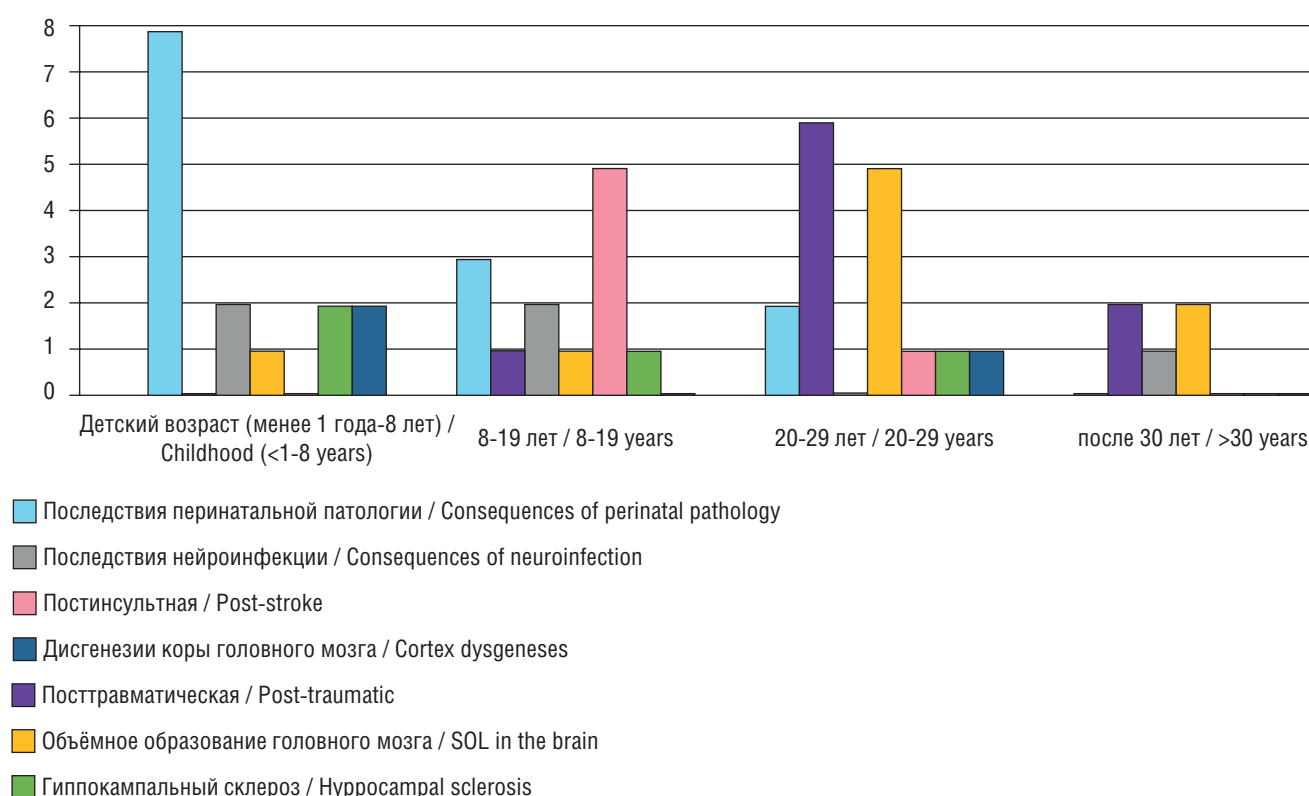


Рисунок 1. Причины возникновения фокальной эпилепсии в зависимости от возраста.

Figure 1. Age-specific causes of focal epilepsy.

длительность заболевания у мужчин – ME 17 [12; 26] лет, у женщин – ME 13 [7,75; 21,75] лет.

Анализ показателей возраста дебюта заболевания показал, что первые приступы наблюдались в диапазоне от нескольких месяцев жизни до 39 лет, в детском возрасте от менее 1 года до 8 лет – у 21 пациента (30%), от 9 до 19 лет – у 23 пациентов (32,9%), от 20 до 29 лет – у 21 пациента (30%), старше 30 лет – у пяти пациентов (7,1%).

У 43 пациентов (61,4%) установлена причина развития эпилепсии и эти пациенты отнесены в группу структурной фокальной эпилепсии (синоним – симптоматическая фокальная эпилепсия), у 27 (38,6%) причина возникновения эпилепсии не установлена и эти пациенты отнесены в группу фокальной эпилепсии с неизвестной этиологией (синоним: криптогенная фокальная эпилепсия).

Возрастзависимые характеристики возникновения фокальной эпилепсии (n=43) представлены на **рисунке 1**.

Как видно из диаграммы (см. рис. 1), среди причин развития фокальной эпилепсии в детском возрасте (1-8 лет) преобладали последствия перинатальной патологии. В группе пациентов с 8-19 лет – последствия перинатальной патологии и последствия перенесенных геморрагических инсультов вследствие разрыва мальформаций и аневризм головного мозга. У пациентов с дебютом заболева-

ния в возрасте от 20 до 29 лет и после 30 лет среди этиологических факторов преобладали последствия травм головного мозга и объемные образования головного мозга.

Больные были разделены на группы по тяжести течения заболевания. Анализ количества приступов показал, что у большей части пациентов наблюдались частые приступы (более 13 в год) – 47 пациентов (67,1%), у 15 – приступы средней частоты (6-12 в год) – 21,4%, у восьми – редкие приступы (до 5 раз в год) – 11,4%.

Распределение по типу приступов показало, что у 48 (68,6%) в клинической картине отмечались все типы фокальных приступов (моторные/сенсорные без нарушения сознания, с нарушением сознания, билатеральные тонико-клонические приступы), у 12 больных (17,1%) – фокальные моторные/сенсорные без нарушения сознания и фокальные с нарушением сознания, у девяти пациентов – изолированно билатеральные тонико-клонические приступы (12,9 %), у одного пациента – фокальные моторные без нарушения сознания (1,4%). Таким образом, у большей части пациентов изучаемой группы наблюдались билатеральные тонико-клонические приступы (изолированно или в сочетании с фокальными с нарушением сознания) – 57 случаев из 70 (81,4%).

Разделение по времени возникновения эпилептических приступов показало, что у семи пациентов при-

Таблица 1. Наиболее частые комбинации препаратов – блокаторов натриевых каналов в политерапии.**Table 1.** The most frequent combinations of drugs – sodium channel blockers in the polytherapy regimens.

Комбинация ПЭП / AED combination	Количество случаев / Number of cases
CBZ, LTG	7
LTG, OXC	3
LCM, LTG	3
CBZ, PB/BZL	2
LTG, PB/BZL	2
LTG, OXC, LCM	2

Примечание. ПЭП – противоэpileптический препарат; LTG – ламотриджин, CBZ – карбамазепин, OXC – окскарбазепин, LCM – лакосамид, PB – фенобарбитал, BZL – бензобарбитал.

Note. AED – antiepileptic drug; LTG – lamotrigine, CBZ – carbamazepine, OXC – oxcarbazepine, LCM – lacosamide, PB – phenobarbital, BZL – benzobarbital.

ступы возникали только в период «вокруг сна» (10%), у 27 – во время бодрствования (38,6%) и у 36 – как во время сна, так и во время бодрствования (51,4%).

Анализ пациентов по принимаемой противоэpileптической терапии показал, что большая часть из них получала лечение в режиме политерапии – 53 больных (75,7%), в режиме монотерапии – 17 человек (24,3%).

Из 53 человек, находящихся на политерапии, 30 пациентов (56,6%) принимали два противоэpileптических препарата (дуотерапия), 23 (43,4%) – комбинацию из трех и более противоэpileптических препаратов.

Среди пациентов, получающих лечение в режиме политерапии, 23 принимали одновременно два и более препаратов – блокаторов натриевых каналов. Из них семеро получали комбинацию препаратов карбамазепина и ламотриджина, семеро – окскарбазепина и ламотриджина, трое – лакосамида и ламотриджина, двое – окскарбазепина, ламотриджина и лакосамида, двое – фенобарбитала/бензобарбитала и ламотриджина, двое – фенобарбитала/бензобарбитала и карбамазепина (табл. 1).

Результаты клинического исследования

При исследовании неврологического статуса у 14 пациентов (20%) не выявлено очаговой неврологической симптоматики, у 49 пациентов (70%) выявлена очаговая пирамидная недостаточность (повышение мышечного тонуса и сухожильно-периостальных рефлексов, патологические стопные знаки контрлатерально очагу), у шести пациентов – гемипарез контрлатерально структурному поражению (8,6%), у одного пациента изолированно глазодвигательные нарушения (1,4%).

С целью определения локализации функционального очага была проведена оценка клинической картины приступов, анализировалась семиотика и кинематика, а также латерализационные знаки приступов – жестовые автоматизмы при фокальных моторных приступах с автоматизмами (унилатеральны ирритативному очагу), версивное начало билатерального судорожного приступа (контрлатерально очагу), латерализация при фокальных моторных и сенсорных приступах (контрлатерально очагу), время возникновения приступов, наличие/отсутствие ауры, характер ауры. На основании полученных данных пациенты разделены на следующие группы:

1. 15 пациентов (21,5%) с лобно-долевой локализацией, у которых преобладали билатеральные тонико-клонические приступы без ауры преимущественно во время сна;

2. 22 пациента (31,4%) с височно-долевой локализацией – фокальными приступами с нарушением сознания с типичными автоматизмами (сложными парциальными приступами);

3. 24 пациента (34,2%) с лобно-височной локализацией с приступами, описываемыми как височные (фокальные моторные с автоматизмами), так и билатеральные тонико-клонические без ауры, возникающие во время сна и бодрствования;

4. Один пациент (1,4%) с затылочной эпилепсией, у которого возникали сенсорные фокальные приступы (простая зрительная аура, вегетативная аура с тошнотой, рвотой) с дальнейшим развитием версивного приступа (контрлатерально очагу) и билатерального тонико-клонического приступа;

5. Два пациента (2,9%) с теменной эпилепсией, у которых возникали приступы с соматосенсорными ощущениями (жжение, покалывание, боль типа «разрядов электрического тока» в области конечностей и гениталий);

6. Шесть пациентов (8,6%) описывали несколько типов приступов (фокальные сенсорные, вегетативные, моторные, асимметричные тонические, билатеральные судорожные приступы) и локализация на основании клинической характеристики приступов не установлена.

Латерализационные знаки были выявлены у 13 пациентов (18,6%) при правостороннем поражении, у 12 – при левостороннем (17,1%), у двух – при двустороннем (2,9%). У 43 пациентов (61,4%) приступы протекали без определенных латерализационных знаков.

Электроэнцефалографическое исследование (видео-ЭЭГ-мониторинг с включением сна)

При анализе видео-ЭЭГ-мониторирования у девяти пациентов (12,9%) не выявлено эпилептиформных изменений в интериктальном периоде. При этом выявлялись нарушения регуляторного характера, проявляющиеся нарушением регулярности основного ритма, его пространственной организа-

цией с распространением альфа-активности в передние отделы, усилением тета-активности (не локализованной).

1. У восьми пациентов (11,1%) выявлялись региональные изменения, проявляющиеся региональным замедлением тета-дельта-диапазона, соответствующие структурным изменениям, по данным МРТ головного мозга. При этом типичная эпилептиформная активность не зарегистрирована.

2. У 50 пациентов (71,4%) в интериктальном периоде выявлялась типичная эпилептиформная активность, представленная комплексами острая-медленная волна, спайк волна, спайками и полиспайками, острыми волнами по амплитуде существенно превышающими фоновую активность.

3. У трех пациентов (4,3%) при проведении видео-ЭЭГ-мониторинга были зафиксированы эпилептические приступы: у одного пациента – билатеральный судорожный приступ, сопровождающийся на ЭЭГ генерализованной эпилептической активностью с региональным началом в левой заднелобно-височной области; у одного мужчины – фокальный моторный приступ с автоматизированными движениями по типу ороалиментарных и жестовых автоматизмов, сопровождающийся на ЭЭГ ритмическим замедлением тета-дельта диапазона с региональным началом в правой височной области; у одной пациентки – приступ с отключением сознания, тоническим напряжением верхних конечностей, сопровождающийся на ЭЭГ диффузной нерегулярной спайк-волновой активностью с региональным началом в левой височной области.

На основании полученных данных по локализации эпилептогенного очага пациенты разделены на следующие группы (n=70):

1. Без эпилептиформных изменений на ЭЭГ – девять пациентов;
2. Лобная локализация – 12 пациентов, из них с ведущим правосторонним очагом – пять пациентов, с левосторонним – пять пациентов, бифронтальная – два пациента;
3. Височная локализация – у 17 пациентов, из них с правосторонней латерализацией – семь пациентов, с левосторонней – шесть пациентов, битемпоральная – четыре пациента;
4. Лобно-височная локализация – 22 пациента, из них с ведущим правосторонним очагом семь пациентов, с левосторонним – 10 пациентов, двусторонним – пять пациентов;
5. Теменная локализация – один пациент с правосторонней латерализацией;
6. Мультирегиональная активность выявлялась у девяти пациентов, из них с ведущим очагом из правого полушария у двух, из левого – у одного, с двусторонней активностью – у шести пациентов.

Данные о локализации эпилептогенного очага, по результатам видео ЭЭГ-мониторирования, отображены на **рисунке 2**.

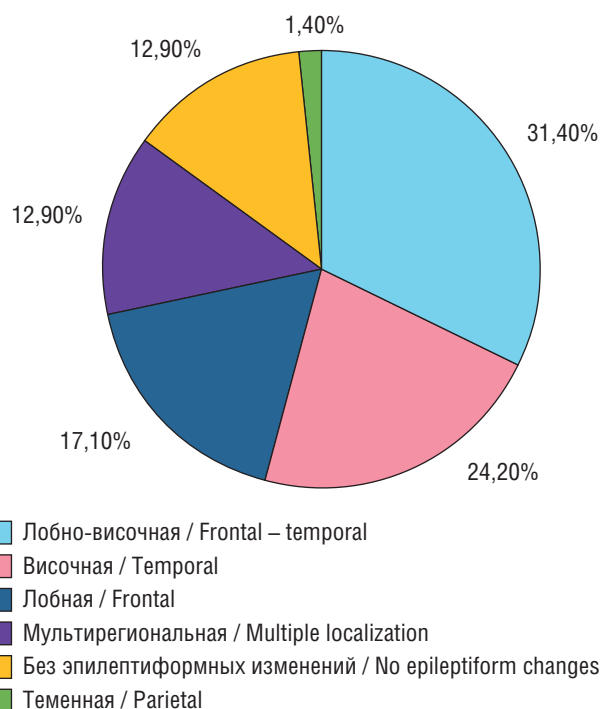


Рисунок 2. Локализация эпилептогенного очага по данным видео-ЭЭГ-мониторинга (n=70).

Figure 2. Localization of the epileptogenic focus according to video EEG monitoring (n = 70).

Как видно из диаграммы на рисунке 2, наиболее часто встречаются височно-лобная и височная локализация эпилептогенного очага по данным продолженного видео-ЭЭГ-мониторинга.

Нейровизуализационное исследование

Всем пациентам, включенным в исследование, было проведено МРТ головного мозга (1,5 Тс), при анализе полученных данных у 27 пациентов не выявлено эпилептогенных структурных поражений головного мозга, в связи с чем они отнесены к фокальной эпилепсии с неизвестной этиологией.

У 43 пациентов установлена этиология развития эпилепсии. Для структурной фокальной эпилепсии были характерны следующие патологические изменения головного мозга: кистозно-глиозные изменения в области поражения, объемные образования головного мозга (астроцитомы, глиомы), гиппокампальный склероз, арахноидальные кисты, аномалии развития коры головного мозга (см. табл. 3).

Этиологические факторы развития структурной фокальной эпилепсии представлены в **таблице 2**.

У семи пациентов выявлены изменения вещества головного мозга, которые не являлись эпилептогенными. К ним относятся следующие структурные патологии: аденома гипофиза – три пациента, кистозно-глиозные изменения (трансформация) гипофиза – один пациент, кистозно-глиозные изменения в мозжечке – один пациент, ретроцеребеллярная ки-

Таблица 2. Этиология структурной фокальной эпилепсии.

Table 2. Etiology of structural focal epilepsy.

Этиология структурной фокальной эпилепсии / Etiology of structural focal epilepsy	Абсолютные значения / Absolute values	%
Посттравматическая / Post-traumatic	10	23,2
Последствия перинатальной патологии / Consequences of perinatal pathology	11	25,6
Объемное образование головного мозга / SOL in the brain	6	14,0
Последствия нейроинфекции / Consequences of neuroinfection	3	7,0
Гиппокампальный склероз / Hippocampal sclerosis	6	14,0
Последствия геморрагических инсультов вследствие разрыва аневризм и мальформаций головного мозга / Consequences of hemorrhagic strokes caused by rupture of brain aneurysms and malformations	5	11,6
Дисгенезии коры головного мозга / Cortex dysgeneses	2	4,6

ста головного мозга – один пациент, киста прозрачной перегородки – один пациент. Такие изменения отнесены к «неэпилептогенным, или анэпилептогенным» поражениям головного мозга, а пациенты – в группу с фокальной эпилепсией и неустановленной этиологией. В случае сочетания анэпилептогенной структурной патологии с эпилептогенными структурными поражениями пациенты были отнесены к группе мультифокальных структурных поражений.

Корреляция между структурным очагом, эпилептиформной активностью на ЭЭГ и клинической характеристикой приступа

Исходя из клинической картины приступов, изменений на ЭЭГ и МРТ головного мозга, был сделан вывод о локализации и латерализации эпилептического поражения головного мозга. При этом учитывалось соответствие между этими показателями. При выявлении мультирегиональной эпилептиформной активности на ЭЭГ и мультифокального поражения, по данным МРТ головного мозга, вывод о локализации основывался на клинической характеристике приступов. При выявлении мультифокального структурного поражения, региональной эпилептиформной активности локализация устанавливалась по данным ЭЭГ.

Выявлены следующие различные варианты корреляции между клинической характеристикой приступа, ЭЭГ и МРТ-локализацией:

- При фокальной эпилепсии без установленной этиологии (n=27) эпилепсии на МРТ структурной эпилептогенной патологии не выявлено, оценивалось соответствие клинической картины приступа и данных ЭЭГ:
- в 16 случаях клиническое описание приступов совпадало с зарегистрированной, по данным ЭЭГ, эпилептиформной активностью (ее локализацией и латерализацией);
- у шести пациентов на ЭЭГ выявлялась мультирегиональная эпилептиформная активность, приступы были стереотипны из одного ирритативного очага;

- в пяти случаях на ЭЭГ не зарегистрирована эпилептиформная активность, локализация и латерализация эпилептического поражения основывалась на клинической картине приступов.

- При структурной фокальной эпилепсии (с установленной этиологией) (n=43):

- в 13 случаях отмечалось соответствие выявленных эпилептиформных изменений, по данным ЭЭГ, со структурным очагом, по данным МРТ, и клинической характеристикой возникающих эпилептических приступов;

- в шести случаях структурные эпилептогенные изменения, по данным МРТ, соответствовали клинической картине приступов. На ЭЭГ – без эпилептиформных изменений;

- у четырех пациентов семиология приступов не соответствовала структурному очагу, на ЭЭГ не были выявлены эпилептиформные изменения;

- у двух пациентов на ЭЭГ выявлялась мультирегиональная эпилептиформная активность, при этом структурный очаг соответствовал клинической картине возникающих эпилептических приступов;

- у четырех пациентов клиническая картина приступов соответствовала выявляемым эпилептиформным изменениям на ЭЭГ, при этом на МРТ структурный очаг локализовался в другой области, либо проявлялся как мультифокальное поражение;

- у пяти пациентов выявлялись мультифокальное структурное поражение, мультирегиональная эпилептиформная активность на ЭЭГ. При этом приступы были стереотипны и возникали, вероятно, из одного ирритативного очага;

- у девяти пациентов на ЭЭГ регистрировалась региональная эпилептиформная активность в одной области, на МРТ структурный очаг не соответствовал данным изменениям и локализовался в другой области, клиническая характеристика приступов им не соответствовала.

Таким образом, на основании данных МРТ головного мозга, ЭЭГ, клинической характеристики приступов определена локализация и латерализация эпилептического поражения (табл. 3):

Таблица 3. Локализация эпилептогенного очага, по данным клинической характеристики приступов, ЭЭГ, МРТ головного мозга

Table 3. Localization of the epileptogenic focus assessed by the clinical signs, EEG, and brain MRI.

Локализация / Localization	Всего / Total	Правосторонний ведущий очаг / Right dominant focus	Левосторонний ведущий очаг / Left dominant focus	Латерализация не определена / Lateralization not determined
Лобно-височная / Frontal – Temporal	28	12	10	6
Височная / Temporal	20	6	7	7
Лобная / Frontal	14	6	4	4
Теменная / Parietal	2	1	1	0
Затылочная / Occipital	1	0	1	0
Мультирегиональная / Multiple localization	5	1	2	2

1. Лобно-височная – у 28 пациентов (40%), из них с ведущим правосторонним очагом – 12 человек, с левосторонним – 10 человек, с неопределенной латерализацией – 6 человек.

2. Лобная – 14 пациентов (20%), из них с правосторонней латерализацией шесть человек, с левосторонней 4 человек, с неопределенной латерализацией 4 человека.

3. Височная – в 20 случаев (28,6%), из них с ведущим очагом из правого полушария 6 человек, из левого – семь, с неопределенной латерализацией – семь человек.

4. Затылочная – один пациент (1,4%) с левосторонней латерализацией.

5. Теменная – два пациента (2,9%), один – с правосторонней, один – с левосторонней латерализацией.

6. Мультирегиональная – пять человек (7,1%), из них с ведущим правосторонним очагом один пациент, с левосторонним – два, с неопределенной латерализацией – два пациента.

Результаты кардиомониторирования

У всех пациентов данной группы выявлены различные изменения ритма сердца и проводимости во время развития эпилептических приступов.

Наиболее частым икталным сопровождением была синусовая тахикардия с частотой сердечных сокращений 100–200 уд. в мин., зарегистрирована у 47 из 70 пациентов (67,1%; $p < 0,05$). При этом выявлено, что частота возникновения синусовой тахикардии не зависит от конкретной латерализации эпилептогенного очага. Частота сердечных сокращений была выше при лобной локализации очага и медиана составила ME 171 [153; 183] уд. в мин., чем при височной – ME 140 [110; 150] уд. в мин., что объясняется ведущим типом приступов при данной локализации (билатеральными тонико-клоническими приступами).

У 23 пациентов (32,9%, $p < 0,05$) выявлены различные нарушения сердечного ритма и проводимости, представленные:

- наджелудочковой эктопической активностью в виде устойчивых эпизодов фибрилляции предсердий, пробежек наджелудочковой тахикардии, частой наджелудочковой экстрасистолии, комбинированных нарушений ритма сердца (пробежек наджелудочковой тахикардии с исходом в устойчивый эпизод фибрилляции предсердий, а также сочетанием наджелудочковой экстрасистолии с пробежками наджелудочковой тахикардии) – у 14 пациентов (60,9% от всех нарушений ритма сердца и проводимости);
- желудочковой эктопической активностью в виде частой желудочковой экстрасистолии – у четырех пациентов (17,4%);
- синусовой брадикардией – замедление ритма в виде уменьшения частоты сердечных сокращений менее 60 уд. в мин. во время приступа – зафиксировано у трех пациентов (13%);
- нарушениями проводимости в виде икталной брадикардии с исходом в асистолию длительностью более 6 сек., обусловленной синоатриальной блокадой III степени с дальнейшим спонтанным восстановлением синусового ритма, отмечены у двух пациентов с левосторонней латерализацией первичного эпилептогенного очага и составили 8,7% от всех нарушений сердечного ритма и проводимости.

Икталные нарушения сердечного ритма и проводимости чаще регистрировались у мужчин, чем у женщин (при 35 и 12,8% случаев соответственно), при серийных приступах (в 50% случаев), при билатеральных тонико-клонических приступах (в 35% случаев), при приступах, возникающих во время сна (при 50% зарегистрированных приступов).

Все выявленные случаи с икталной брадикардией с исходом в асистолию длительностью более 6 сек. зарегистрированы при левостороннем ведущем эпилептогенном очаге, с фибрилляцией предсердий – при правостороннем расположении эпилептогенного очага.

Обсуждение

Проведенное исследование позволило охарактеризовать пациентов с фокальной эпилепсией и иктальными нарушениями ритма сердца и проводимости с учетом этиологических факторов, особенностей течения эпилепсии, клинико-электроэнцефалографических, нейровизуализационных данных и принятой противозепилептической терапии.

Сравнительный анализ диагностической значимости в определении локализации первичного эпилептогенного поражения на основании клинической характеристики приступов по сравнению с результатами нейробиологических (ВЭМ) и нейровизуализационных методов исследования показал значимые различия. Так, основываясь на клинической картине приступов, латерализация была определена только у 27 пациентов (38,6%), у 43 пациентов (61,4%) латерализационные знаки приступов не выявлены. При этом при сопоставлении данных видео-ЭЭГ-мониторирования с включением сна и МРТ головного мозга латерализация установлена у 51 пациента (72,9%). Также показаны различия в доле принадлежности (височная, лобно-височная, теменная, затылочная и пр.) первичного эпилептогенного очага, установленном по данным клинической характеристики и ВЭМ в корреляции с МРТ головного мозга. Особую значимость определение первичного эпилептогенного поражения приобретает в связи с тем, что все пациенты исследуемой группы резистентны к проводимой противозепилептической терапии. Возможным эффективным методом лечения в этих случаях является нейрохирургическое, для этого необходима точная верификация эпилептогенного поражения. Таким образом, результаты нашего исследования показали высокую информативность продолженного ВЭМ с включением сна и МРТ головного мозга.

На основании полученных данных установлено, что наибольшие группы пациентов с выявленными иктальными нарушениями ритма сердца и проводимости составили со структурной фокальной эпилепсией – (61,4%), длительным течением заболевания (ME 15 [10; 24] лет), тяжелым течением эпилепсии (более 13 приступов в год) – 47 из 70 пациентов (67,1%), получающие несколько противозепилептических препаратов в режиме политерапии – 53 из 70 больных (75,7%).

В структуре приступов у большей части пациентов наблюдались билатеральные тонико-клонические приступы (78,4%). При сопоставлении клинических, электроэнцефалографических и нейровизуализационных данных была определена локализация и латерализация эпилептогенного очага: так, преобладали пациенты с лобно-височной (n=28; 40%), височной локализацией (n=20; 28,6%).

При корреляции полученных результатов с электрокардиографическими данными были выявлены факторы риска иктальных нарушений ритма и проводимости сердца.

Иктальные нарушения сердечного ритма и проводимости чаще регистрировались у мужчин, чем у женщин (при 35% случаев у мужчин и 12,8% случаев у женщин). Полученные данные согласуются с литературными популяционными исследованиями относительно более частого возникновения жизнеугрожающих иктальных нарушений сердечного ритма и SUDEP у лиц мужского пола [3-8].

В проведенном исследовании получены данные о наиболее частом возникновении нарушений ритма и проводимости сердца в иктальном периоде при тяжелом течении эпилепсии и при серийных приступах (в 50% случаев). В публикациях, посвященных SUDEP, также сообщается, что частые приступы являются фактором риска иктальных аритмий и летальных исходов во время приступов, что может быть обусловлено многократным повторяющимся влиянием приступов на сердечные микроструктуры и повышенной уязвимостью кардиорегуляторных центров [3-11,23].

При обработке полученных результатов выявлено, что наиболее часто нарушения ритма сердца и проводимости возникали при билатеральных тонико-клонических приступах (в 35% случаев). В некоторых публикациях сообщается о том, что генерализованные судорожные приступы оказывают наибольшее влияние на сердечную функцию. Nei с соавт. (2000) в своей работе продемонстрировали, что иктальные нарушения сердечного ритма и проводимости наиболее часто возникают при генерализованных длительных эпилептических приступах [24]. С. Ophers с соавт. (2002) исследовали ЭКГ-изменения при 102 эпилептических приступах. Сообщается, что при генерализованных судорожных приступах чаще возникают нарушения сердечного ритма и проводимости, в частности, синусовая тахикардия выявлялась у всех пациентов с генерализованными судорожными приступами (у 31/31=100%), в то время как при фокальных приступах без вторичной генерализации – в 73% случаев (у 52/71). Также наиболее выраженные и потенциально опасные изменения ЭКГ, в т.ч. инверсии Т-волны и ST-депрессии, зарегистрированы при генерализованных судорожных приступах [25]. В исследованиях, посвященных внезапной смерти при эпилепсии, также указывается на то, что генерализованные судорожные приступы являются фактором риска SUDEP, одним из патогенетических механизмов которого могут быть иктальные нарушения сердечного ритма и проводимости [3-8].

В нашем исследовании получены данные, свидетельствующие о более частой встречаемости нарушений сердечного ритма и проводимости при эпилептических приступах, возникающих во время сна (при 50% зарегистрированных приступов) по сравнению с приступами во время бодрствования (при 20% зафиксированных приступов). Nei с соавт. (2000) сообщают о более выраженной дисфункции вегетативной нервной системы при эпилептических приступах во время сна [24]. В популяционных работах, посвя-

щенных синдрому внезапной смерти при эпилепсии, также сообщается о более частом возникновении SUDEP во время сна [3-8].

В нашем исследовании не выявлено статистически значимых различий по возрасту пациентов, возрасту дебюта, длительностью течения заболевания и частотой возникновения икталных НРС.

Сравнительный анализ влияния противосудорожных препаратов на ритм и проводимость сердца в период эпилептических приступов не выявил достоверных различий со стороны икталной ЭКГ как на фоне лечения препаратами группы блокаторов натриевых каналов в составе моно-, политерапии, так и приеме препаратов с иным основным механизмом действия ($p > 0,05$). Также не было выявлено достоверных различий во влиянии на сердечный ритм и проводимость по изучаемым показателям в икталном периоде при поли- и монотерапии ($p > 0,05$), что может быть связано с малым числом обследуемых в группах. Однако, по данным других авторов,

вышеуказанные факторы могут влиять на развитие икталных нарушений ритма сердца, в т.ч. жизнеугрожающего характера, и риск возникновения SUDEP [3-15].

Заключение

Полученные в результате настоящего исследования данные согласуются с литературными и свидетельствуют о том, что мужской пол, серийные приступы, генерализованные судорожные приступы, приступы, возникающие во время сна («вокруг сна»), являются факторами риска по развитию нарушений ритма сердца и проводимости в икталном периоде.

Выявление пациентов из групп высокого риска по икталным аритмиям, их своевременное комплексное неврологическое и кардиологическое обследование позволит предотвратить развитие нарушений ритма и проводимости сердца во время эпилептических приступов, в том числе фатального характера.

Литература/References:

- Nashef L., Garner J.W., Sander D.R., Fish S.D. Shorvon Circumstances of death in sudden death in epilepsy: interviews of bereaved relatives. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1998; 64 (3): 349-52.
- Van der Lende M., Surges R., Sander J.W., Thijs R.D. Cardiac arrhythmias during or after epileptic seizures. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2016; 87 (1): 69-74.
- Langan Y., Nashef L., Sander J.W. Sudden unexpected death in epilepsy: a series of witnessed deaths. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2000; 68 (2): 211-3.
- Ficker D.M., So E.L., Shen W.K., Annegers J.F., O'Brien P.C., Cascino G.D., Belau P.G. Population-based study of the incidence of sudden unexplained death in epilepsy. *Neurology*. 1998; 51 (5): 1270-4.
- Monté C.P.J.A., Arends J.B. A. M., Tan I.Y., Aldenkamp A.P., Limburg M., de Krom M.C. T. F. M. Sudden unexpected death in epilepsy patients: Risk factors. *Seizure*. 2007; 16 (1): 1-7.
- Kloster R., Engelskjøn T. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): a clinical perspective and a search for risk factors. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1999; 67 (4): 439-44.
- Tomson T., Walczak T., Sillanpaa M., Sander J.W. A. S. Sudden Unexpected Death in Epilepsy: A Review of Incidence and Risk Factors. *Epilepsia*. 2005; 46 (s11): 54-61.
- Walczak T.S., Leppik I.E., D'Amelio M., Rarick J., So E., Ahman P., Ruggles K., Cascino G.D., Annegers J.F., Hauser W.A. Incidence and risk factors in sudden unexpected death in epilepsy: a prospective cohort study. *Neurology*. 2001; 56 (4): 519-25.
- Saetre E., Abdelnoor M., Amlie J.P., Tossebro M., Perucca E., Taubøll E., Anfinnsen O.G., Isojärvi J., Gjerstad L. Cardiac function and antiepileptic drug treatment in the elderly: a comparison between lamotrigine and sustained-release carbamazepine. *Epilepsia*. 2009; 50 (8): 1841-9.
- Dixon R., Job S., Oliver R., Tompson D., Wright J.G., Maltby K., Lorch U., Taubel J. Lamotrigine does not prolong QTc in a thorough QT/QTc study in healthy subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2008; 66 (3): 396-404.
- Hennessy M.J., Tighe M.G., Binnie C.D., Nashef L. Sudden withdrawal of carbamazepine increases cardiac sympathetic activity in sleep. *Neurology*. 2001; 57 (99): 1650-4.
- Timmings P.L. Sudden unexpected death in epilepsy: is carbamazepine implicated? *Seizure*. 1998; 7 (4): 289-91.
- Walczak T. Do antiepileptic drugs play a role in sudden unexpected death in epilepsy? *Drug Saf.* 2003; 26 (10): 673-683.
- Ishizue N., Niwano S., Saito M., Fukaya H., Nakamura H., Igarashi T., Fujishiro T., Yoshizawa T., Oikawa J., Satoh A., Kishihara J., Murakami M., Niwano H., Miyaoka H., Ako J. Polytherapy with sodium channel-blocking antiepileptic drugs is associated with arrhythmogenic ST-T abnormality in patients with epilepsy. *Seizure*. 2016; 40: 81-7.
- Nilsson L., Bergman U., Diwan V., Farahmand B.Y., Persson P.G., Tomson T. Antiepileptic drug therapy and its management in sudden unexpected death in epilepsy: a case-control study. *Epilepsia*. 2001; 42 (5): 667-73.
- Oppenheimer S.M., Cechetto D.F. Cardiac chronotropic organization of the rat insular cortex. *Brain Res.* 1990; 533 (1): 66-72.
- Oppenheimer S.M., Gelb A., Girvin J.P., Hachinski V.C. Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. *Neurology*. 1992; 42 (9): 1727-32.
- Oppenheimer S.M., Saleh T., Cechetto D.F. Lateral hypothalamic area neurotransmission and neuromodulation of the specific cardiac effects of insular cortex stimulation. *Brain Res.* 1992; 581 (1): 133-42.
- Rugg-Gunn F.J., Simister R.J., Squirrell M., Holdright D.R., Duncan J.S. Cardiac arrhythmias in focal epilepsy: a prospective long-term study. *Lancet*. 2004; 364 (9452): 2212-2219.
- Zijlmans M., Flanagan D., Gotman J. Heart rate changes and ECG abnormalities during epileptic seizures: Prevalence and definition of an objective clinical sign. *Epilepsia*. 2002; 43 (8): 847-854.
- Авакян Г.Н., Блинов Д.В., Лебедева А.В., Бурд С.Г., Авакян Г.Г. Классификация эпилепсии Международной противосудорожной лиги: пересмотр и обновление 2017 года. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2017; 9 (1): 6-25 / Avakjan G. N., Blinov D. V., Lebedeva A. V., Burd S. G., Avakjan G. G. ILAE Classification of the epilepsies: the 2017 revision and update. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions* (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025.
- Luhdorf, L. K. Jensen, A. M. Plesner. Epilepsy in the elderly: Incidence, social function and disability. *Epilepsia*. 1986; 27 (3):135-41.
- Jansen K., Lagae L. Cardiac changes in epilepsy. *Seizure*. 2010; 19 (8): 455-460.
- Nei M., Sperling M.R., Mintzer S., Ho R.T. Long-term cardiac rhythm and repolarization abnormalities in refractory focal and generalized epilepsy. *Epilepsia*. 2012; 53 (8): 137-140.
- Opherc C., Coromilan J., Hirsch L.J. Heart rate and EKG changes in 102 seizures: analysis of influencing factors. *Epilepsy Research*. 2002; 52: 117-127.

Сведения об авторах:

Рублёва Юлия Владимировна – аспирант ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ. E-mail: julia2105@rambler.ru.
Терян Розы Артёмовна – аспирант, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России. E-mail: roziteryan@gmail.com.

Авакян Георгий Гагикович – к.м.н., доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ. Тел.: +7(495)5316941. E-mail: avakyan_georgy@mail.ru.

Савенков Алексей Анатольевич – к.м.н., заведующий межотделением пароксизмальных состояний, Государственная клиническая больница им. М. Е. Жадкевича ДЗ г. Москвы.

Соломатин Юрий Викторович – окружной специалист по пароксизмальным состояниям, ГБУЗ «Диагностический клинический центр № 1 Департамента здравоохранения Москвы». Тел.: +7(499)3464284.

Олейникова Ольга Михайловна – к.м.н., доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ. E-mail: ooleynikova@mail.ru.

Теплышова Анна Михайловна – к.м.н., окружной специалист по пароксизмальным состояниям, ГБУЗ «Городская поликлиника №62 Департамента здравоохранения Москвы».

Миронов Михаил Борисович – к.м.н., заведующий лабораторией Медицинского центра детской неврологии и педиатрии. E-mail: mironovmb@mail.ru.

Красильщикова Татьяна Михайловна – ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ.

Бурд Сергей Георгиевич – д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ. E-mail: burds@yandex.ru.

About the authors:

Rubleva Yulia Vladimirovna – Postgraduate student, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: julia2105@rambler.ru.

Teryan Rosi Artemovna – Graduate student, National Medical Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: roziteryan@gmail.com.

Avakyan Georgiy Gagikovich – MD, PhD, Associate Professor at the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow. E-mail: avakyan_georgy@mail.ru.

Savenkov Alexey Anatolevich – MD, PhD, Head of the Inter-branch Department of Paroxysmal Conditions. Zhadkevich Clinical Hospital, Department of Health, the City of Moscow.

Solomatin Yury Viktorovich – MD, PhD, Expert in Paroxysmal Diseases, The District Healthcare Facility “Diagnostic clinical center No. 1 with the Department of Healthcare of Moscow”. Tel.: +7(499)3464284.

Oleinikova Olga Mikhailovna – MD, PhD, Associate Professor at the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: ooleynikova@mail.ru.

Teplyshova Anna Mikhaylovna – MD, PhD, Expert in Paroxysmal Diseases, The District Healthcare Facility “Diagnostic clinical center No. 62 with the Department of Healthcare of Moscow”.

Mironov Mikhail Borisovich – PhD, Head of Laboratory at the Medical Center for Pediatric Neurology and Pediatrics. E-mail: mironovmb@mail.ru.

Krasil'shchikova Tat'yana Mikhailovna – Assistant, Chair of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of Pediatrics, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University.

Burd Sergey Georgievich – MD, PhD, Professor at the Chair of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of Pediatrics, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: burds@yandex.ru.