

Новое в эпилептологии



Рубрику ведет
Бабкина Юлия Андреевна –
 к.мед.н., невролог, врач
 функциональной диагностики,
 научный сотрудник
 ГУ «Институт неврологии,
 психиатрии и наркологии
 НАМН Украины», медицинского
 центра «НЕЙРОН», г. Харьков.
 Материал публикуется
 при поддержке Украинской
 противоэпилептической лиги.

Адрес для корреспонденции:
paraboloid@i.ua

Уважаемые коллеги, вашему вниманию предлагается обзор статьи Т. А. Manolis et al. «Sudden unexpected death in epilepsy: The neuro-cardio-respiratory connection», опубликованная в журнале *Seizure* (2019; 64: 65–73).

Данный материал посвящен проблеме внезапной непредвиденной смерти при эпилепсии (ВНСЭ). ВНСЭ, или синдром внезапной смерти при эпилепсии, — неожиданная, не связанная с травмой или аспирационной асфиксией смерть индивидуума с эпилепсией, у которого вскрытие не выявило анатомической или токсикологической причины смерти. Кроме того, ВНСЭ является основной причиной преждевременной смертности (8–17 % всех причин смерти) больных эпилепсией, частота которого составляет от 0,3 до 6 случаев на 1 тыс. больных эпилепсией взрослых и примерно 1 случай на 4 тыс. 500 детей. Этиология данного синдрома остается неизвестной, а главным фактором риска выступают повторяющиеся генерализованные

тонино-клонические судороги. Хотя в соответствии с определением случаи утопления не следует рассматривать как ВНСЭ, поскольку данные вскрытий говорят об обратном. В недавно опубликованном обзоре сравнивали 47 случаев смерти больных эпилепсией, включая 36 подтвержденных (76,6 %) и 11 возможных утоплений (23,4 %), при этом 72,3 % случаев произошло в ванной, и 92 — ВНСЭ (Cihan et al., 2018). Кроме того, не было выявлено каких-либо различий в результатах вскрытия между случаями ВНСЭ и утоплениями, связанными с эпилепсией. Не обнаружено никаких признаков, связанных с утоплением, и явных доказательств погружения. Авторы пришли к выводу, что ВНСЭ может быть причиной смерти в таких возможных случаях утопления. Это согласуется с предложениями L. Nashef et al. (2012) по изменению определения ВНСЭ: «Если смерть наступает в воде, но без косвенных или прямых (аутопсия) свидетельств погружения, смерть должна быть классифицирована как возможная ВНСЭ».

ВНСЭ в большинстве случаев регистрируется у лиц молодого возраста, хотя имеются предположения о недооценке смертности, связанной с эпилепсией, у пожилых людей. Обычно ВНСЭ предшествуют судороги, и существуют теории, что нейронные сети, вызывающие генерализованные тонино-клонические судороги, подавляют дыхательные или вегетативные центры ствола мозга, что приводит к гиповентиляции, апноэ и сердечно-сосудистому коллапсу. К тому же у этих пациентов, вероятнее всего, нарушены нормальные механизмы пробуждения и активизации. Нарушение функциональных связей структур головного мозга с вегетативной регуляцией дыхания и деятельности сердца также могут приводить к ВНСЭ.

Собственно, сердечная патология является причиной только части случаев ВНСЭ (до 25 % вызваны гипертрофией миоцитов и фиброзом сердца), чаще всего специфическая патология сердца не подтверждается. В исследовании анализировались данные о влиянии генерализованных тонино-клонических судорог на уровень сердечного тропонина в сыворотке, было установлено отсутствие значительного повышения содержания тропонина, что исключает повреждение миокарда после неосложненных частичных или генерализованных судорог, по крайней мере, для людей со здоровой сердечно-сосудистой системой (ССС) (Nejm et al., 2016).

Основное внимание уделяли респираторной и сердечно-сосудистой дисфункциям, как вероятным механизмам ВНСЭ, и выявлены изменения в структуре, функции и связности мозга у пациентов с эпилепсией. Исследования с использованием измерения вариабельности

сердечного ритма (BCP) и нейровизуализации с помощью магнитно-резонансной томографии показали, что атрофические изменения ствола мозга, возникающие у пациентов с эпилепсией, ухудшают вегетативный контроль и могут увеличить риск ВНСЭ при распространении атрофических нарушений на средний мозг (Mueller et al., 2018). Однако, помимо ствола головного мозга, в контроле вегетативной нервной системы (ВНС) участвуют гиппокамп, миндалина и другие части мозга (например, островковая кора). Было выдвинуто предположение, что распространение эпилептической активности на миндалину и ее функциональные связи с медуллярной дыхательной сетью может вызвать угнетение дыхания и, как следствие, ВНСЭ (Dlouhy et al., 2015).

B. Wandschneider et al. (2015) описали структурные изменения с увеличением объема серого вещества в правом переднем гиппокампе/миндалине и парагиппокампе и уменьшением объема серого вещества в заднем таламусе — зоне, которая обеспечивает регуляцию содержания кислорода, — в случаях внезапной смерти и у людей с высоким риском ВНСЭ. Степень таких изменений коррелировала с длительностью течения эпилепсии. N. Lacey et al. (2016) и J. Li et al. (2017) предположили наличие внутренних изменений в области островков у пациентов с фармако-резистентной эпилепсией в качестве потенциального фактора риска ВНСЭ на основании усиления дисфункции ВНС.

Данные исследования L.A. Allen et al. (2017) с использованием нейровизуализации у пациентов с эпилепсией височной доли показали различия между пациентами с высоким и низким риском ВНСЭ в функциональной связности структур мозга, имеющих отношение к вегетативной дыхательной и сердечной регуляции. Подсеть со сниженной функциональной связностью была обнаружена в нескольких областях, ранее связанных с повышенным риском ВНСЭ, включая таламус, ствол головного мозга, переднюю поясную извилину, скорлупу и миндалину. Выявлена также вторая подсеть со значительно повышенной функциональной связностью, которая распространялась на медиальную/орбитальную лобную кору, островок, лимбические области (гиппокамп, миндалину), субкаллозальную кору, ствол мозга, таламус, хвостатое ядро и скорлупу.

Задний таламус играет важную роль в обмене кислорода и в ретрансляции афферентной активности, необходимой для дыхания (Harper, 2015; Allen, 2017). Нарушение ствовой связи таламуса с мозгом может быть одним из механизмов ВНСЭ. Также важно значение поясной извилины, поскольку ее стимуляция вызывает асистолию (Leung, 2007).

Нарушение связи между этими структурами приводит к изменениям центральной модуляции кардиореспираторных механизмов и механизмов артериального давления (Vozorgi, 2013). Иктальная гипотензия отмечалась у 9 % из 91 пациента отделения мониторинга эпилепсии; тогда как иктальная гипертензия — у 26 % (Jaychandran, 2016).

Скорлупа и ее связи с островком и лимбической системой имеют важное вегетативное и моторное значение. Миндалины участвуют в контроле сердечно-сосудистой и дыхательной систем через свои связи со стволом мозга, снижение этих функциональных связей у пациентов с высоким риском ВНСЭ может привести к длительному и терминальному апноэ из-за недостаточного влияния миндалины на запуск вдоха и восстановление ритмичного дыхания после возможной гиповентиляции или апноэ во время судорог (Allen, 2017; Kimmerly, 2005). Ларингоспазм, обусловленный кислотным рефлюксом, в исследованиях на животных моделях был предложен в качестве другого возможного механизма ВНСЭ (Budde, 2018). Причиной такого ларингоспазма может быть вызванная припадком рецидивирующая активность гортанного нерва; индуцированный тяжелый ларингоспазм способствовал возникновению приступов и гипоксемии с последующей внезапной смертью животных (Nakase, 2016).

Согласно исследованиям MORTEMUS, данные ретроспективного обследования 147 пациентов в блоках мониторинга эпилепсии продемонстрировали 29 остановок сердца, в том числе 16 подтвержденных случаев ВНСЭ (14 ночью), 9 вероятных случаев ВНСЭ и 4 смерти от других причин (Ryvlin, 2013). Кардиореспираторные показатели в 10 случаях ВНСЭ подтвердили не описанную ранее последовательность, при которой учащенное дыхание (18–50 вдохов в минуту) развивалось после вторичного генерализованного тонико-клонического приступа, за которым в течение 3 минут нарастала транзиторная или терминальная кардиореспираторная дисфункция. У пациентов с транзиторной кардиореспираторной дисфункцией эти нарушения позднее рецидивировали с терминальным апноэ, возникающим в течение 11 минут после окончания приступа с остановкой сердца. Распространенность ВНСЭ в отделениях мониторинга эпилепсии у взрослых составляла 5,1 на 1 тыс. пациентов, с риском 1,2 на 10 тыс. наблюдений при электроэнцефалографическом (ЭЭГ) видеомониторинге, что, вероятно, связано с особенностями обследования в блоке мониторинга эпилепсии.

В некоторых случаях ВНСЭ может развиваться в результате первичной остановки дыхания. Иктальное апноэ, преимущественно центрального происхождения, и возникающая при этом гипоксемия, сопровождаемая брадикардией и асистолией, хорошо описаны, что

подтверждает роль кардиореспираторных рефлексов при ВНСЭ (Nashef, 1996; Lacsuey, 2018).

Угнетение дыхания вызывает гипоксемию, которая при нормальных условиях должна стимулировать возбуждение, но, если данная реакция на обструкцию дыхательных путей будет нарушена, гипоксемия становится тяжелой и может привести к смерти. Нарушение рефлекса пробуждения еще больше усугубляется в положении лежа, когда лицо может быть закрыто постельными принадлежностями. Кроме того, появились доказательства связи серотонина с развитием ВНСЭ (Zhan et al., 2016). Подсеть серотонин-продуцирующих нейронов, обнаруженных в среднем мозге, исполняет роль датчиков уровня CO₂ в крови и pH тканей, стимулируя дыхание для нормализации газов крови. Дефект серотониновых нейронов у некоторых пациентов с эпилепсией может объяснить неадекватную дыхательную реакцию на повышение уровня CO₂. По предварительным данным, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина могут смягчать тяжесть иктальной гипоксемии (Bateman et al., 2010).

Существуют экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что эндогенный аденозин является мощным ингибирующим нейромодулятором, который оказывает противосудорожное действие (During and Spencer, 1992; Benarroch, 2008; Goldman, 2015). Центральные аденозиновые A1 рецепторы, вероятнее всего, опосредуют противосудорожные эффекты, а их стимуляция может играть роль в противосудорожном потенциале диазепам, фенобарбитала, вальпроата и габапентина. Измененная функция этой системы может способствовать эпилептогенезу. Аденозин не только ингибирует судороги, но также угнетает сердечную и дыхательную функцию. Некоторые исследователи отмечали увеличение содержания аденозина в результате длительных судорог в сочетании с недостаточным клиренсом аденозина при развитии ВНСЭ (Shen et al., 2010). К тому же может ли блокада аденозиновых рецепторов предотвратить ВНСЭ, еще неизвестно. Приступы могут сопровождаться выбросом эндогенных опиоидов, которые вызывают центральную гиповентиляцию и постиктальное апноэ (Friedman, 2018). Спланировано проведение исследования ENALEPSY для оценки эффективности опиоидного антагониста налоксона в снижении постиктальной дисфункции дыхания у пациентов с эпилепсией (Rheims et al., 2016).

Нейрогенный отек легких, вызванный генерализованными тонико-клоническими припадками, особенно длительными, может быть причиной ВНСЭ (Lee and Devinsky, 2005; Thom, 2018; Romero Osorio, 2018). Постиктальный отек легких часто (в ~70 % случаев) обнаруживают при вскрытии пациентов с ВНСЭ,

а рентгенологические отклонения достаточно часто фиксируются после длительных генерализованных тонико-клонических припадков.

Результаты исследования на животных показали, что оксигенация предотвращает внезапную смерть у мышей, склонных к судорогам. Некоторые данные исследований продемонстрировали предотвращение генерализованной постиктальной супрессии ЭЭГ после генерализованных судорожных припадков ранним введением кислорода; однако существует ли связь этого генерализованного подавления ЭЭГ с ВНСЭ и необходимость оксигенации при генерализованном судорожном припадке — еще предстоит выяснить (Alexandre et al., 2015). Некоторые группы пациентов с эпилепсией более склонны к дисфункции ВСН, чем другие, например:

- с длительными и/или частыми припадками;
- с длительным течением эпилепсии или фармакорезистентностью;
- не получающие полноценной противоэпилептической терапии;
- употребляющие алкоголь или наркотики;
- с нарушением сердечной деятельности (Mukherjee et al., 2009; Moghimi et al., 2013).

Последствиями изменения функциональной связности определенных структур мозга у пациентов с ВНСЭ могут быть:

1. Усиление вагусной модуляции, обусловленное усилением функциональной связности между правым передним гиппокампом и вентрально-медialной префронтальной корой (Bar et al., 2016).
2. Гипотония, которая может быть спровоцирована усилением связей между островками и орбитофронтальной/лобной медialной корой.
3. Сочетание гипотонии и апноэ, вызванное изменением связей миндалин и гиппокампа (Allen et al., 2017).

Высокая функциональная связь субкаллозальной коры с миндалиной, орбитофронтальной корой и таламусом также может вызывать гипотонию, а базальные ганглии также активно участвуют в вегетативной регуляции, что следует из их связей с гипоталамусом и ядрами ствола мозга (Lacsuey et al., 2018; Allen et al., 2017). Хотя эпилепсия является гетерогенным заболеванием со сложной генетической основой, было выявлено несколько нейро-кардиальных генов, которые могут служить геномными биомаркерами тяжести и исхода заболевания, а также потенциальными предикторами развития ВНСЭ (Friedman et al., 2018; Glasscock, 2014).

По данным генетического анализа, в исследовании внезапной сердечной смерти у 490 детей и молодых людей (в возрасте 1–35 лет) без эпилепсии в анамнезе выявлено лишь 4 случая (6 %) необъяснимой внезапной сердечной смерти у пациентов с вероятной

эпилепсией (Bagnall et al., 2016). Однако в другом исследовании среди 61 пациента с ВНСЭ в 25 % случаев выявлены патогенные или, вероятно, патогенные варианты по генам эпилепсии, а в 22 % — клинически значимые мутации, ответственные за сердечную аритмию (у 7 % были мутации в одних и тех же трех генах, вызывающие синдром удлиненного интервала QT (СУИ QT), а 15 % имели варианты, предрасполагающие к злокачественной сердечной аритмии) (Bagnall et al., 2016).

Эти данные позволяют предположить, что внезапная сердечная смерть была одной из способствующих причин ВНСЭ, которую возможно предсказать и предотвратить при правильной постановке диагноза. Кроме того, у некоторых пациентов может быть неблагоприятная комбинация генетических детерминант эпилепсии и СУИ QT. На животных моделях было доказано, что мутации в гене *KCNQ1*, который кодирует специфические клеточные каналы сердца и мозга, могут одновременно вызывать эпилепсию и нарушение вегетативной регуляции сердца (Bagnall et al., 2016; Goldman, 2009).

Брадикардии, связанные с судорогами, встречаются относительно редко. Иctalная брадикардия развивается у 2–7 %, а иctalная асистолия — у 0,3–3 % пациентов с эпилепсией, чаще в результате апноэ, а не самого припадка, и у двух третей таких пациентов наблюдается эпилепсия височной доли (van der Lende et al., 2016; Rocamora et al., 2003; Moseley et al., 2013; Schuele et al., 2007; Tinuper et al., 2001). В редких случаях у пациентов могут одновременно отмечаться тяжелая внутренняя дисфункция синусового узла, вызывающая длительные паузы и асистолию, и эпилепсия височной доли (Nilsson et al., 1992). Иctalная брадикардия обычно является следствием вегетативных нарушений, вызванных припадком (внешняя дисфункция синусового узла), например, симпатическим торможением или парасимпатической активацией. Из 63 рассмотренных случаев иctalной брадикардии у 76 % пациентов были припадки с локусом в височной или лобно-височной долях (Tinuper et al., 2001). Часть исследователей предполагали левополушарную локализацию приступа (Tenyi et al., 2017). Другие сообщали о двусторонней активности припадка при развитии брадикардии (Britton et al., 2006).

Так, в исследовании нейрогенных нарушений сердечного ритма среди 20 пациентов с эпилепсией иctalная брадикардия была выявлена с помощью имплантированного записывающего устройства в 8 (2,1 %) зарегистрированных случаях у 7 пациентов (Rugg-Gunn et al., 2004). В другом исследовании у 4 пациентов (21 %), которым впоследствии установили кардиостимулятор, регистрировалась выраженная брадикардия или периоды асистолии. Помимо синусовой брадикардии и асистолии, сообщалось об иctalной атриовентрикулярной

блокаде (Zarraga et al., 2007; Caceres et al., 2009; Surges et al., 2009). Данных о том, что кардиостимуляторы могут предотвратить ВНСЭ, нет.

Согласно ретроспективному анализу данных 1 тыс. 244 пациентов с фармакорезистентной эпилепсией, проведенному R. Rocamora et al. (2003), иctalная асистолия наблюдалась только у 5 пациентов в виде 11 асистолических событий длительностью от 4 до 60 секунд на общее количество припадков — 19. Приступы имели очаговое происхождение и были идентифицированы как простые парциальные (n = 13), сложные парциальные (n = 4) и вторично-генерализованные (n = 2). В частности, самая длинная зарегистрированная асистолия продолжалась 60 секунд во время припадка. Сердечная асистолия возникла у 2 пациентов с эпилепсией левой височной доли, у 3 с эпилепсией лобной доли: в двух случаях — левосторонняя, в одном — билатеральная. Два пациента сообщали о ранее перенесенном заболевании сердца, но только у одного была патологическая электрокардиограмма (ЭКГ) к моменту поступления, при этом ни у одного из пациентов не было клинических проявлений из-за асистолии. Кроме того, у двух лиц одновременно отмечались центральное иctalное апноэ и асистолия.

Ученые высказывали предположения, что женский пол и ранее существовавшие заболевания сердца могут предрасполагать к возникновению иctalной асистолии в течение года, а преобладающие у мужчин изменения в нейронных сетях при фармакорезистентной эпилепсии и одновременной вегетативной дисфункции способствовать позднему началу (> 1 год) иctalной асистолии (Tenyi et al., 2017). Все припадков нарушения ритма сердца носят характер синусовой тахикардии, а потенциально злокачественные желудочковые тахикардии встречаются редко (Moghimi et al., 2013). Естественно, сопутствующая ишемическая болезнь сердца и нарушения реполяризации сердца могут спровоцировать желудочковую тахикардию и внезапную сердечную смерть. *De novo* иctalные/постикталные желудочковые тахикардии без других явных причин встречаются крайне редко, хотя сочетание эпилепсии и СУИ QT может приводить к внезапной остановке сердца (ВОС) из-за желудочковой аритмии (van der Lende et al., 2016; Ferlisi et al., 2013).

Одна из частей глобального исследования ARREST разрабатывалась для оценки риска развития ВОС в общей популяции. У всех пациентов в данном исследовании был установлен диагноз эпилепсии. Всего обнаружено 1019 случаев ВОС с подтвержденными данными ЭКГ желудочковой фибрилляцией, которые сопоставляли с данными 2 тыс. 834 контрольных пациентов. Было выявлено, что эпилепсия

связана с трехкратным повышением риска развития ВОС, а риск ее возникновения значимо повышается у лиц молодого возраста и женского пола (Bardai et al., 2012). Также следует отметить, что в большинстве случаев ВОС не было доказательств судорожной активности, предшествующей остановке сердца, то есть внезапная смерть при эпилепсии не всегда связана с судорогами.

СУИ QT (врожденный или приобретенный) характеризуется полиморфной желудочковой тахикардией (ЖТ), обмороком и внезапной сердечной смертью (Shah and Park, 2018). Проявляется ЖТ в характерной форме самоограничивающихся эпизодов или пробежек быстрых полиморфных желудочковых комплексов — желудочковая тахикардия типа «пируэт» (TdP), обусловленных постепенным изменением амплитуды и скручиванием комплексов QRS вокруг изозлектрической линии. Такие эпизоды аритмии обычно прекращаются спонтанно, но часто повторяются, иногда перерастают в желудочковую фибрилляцию с последующей ВОС. Кроме того, эпизоды TdP приводят к обморокам, во время которых приступоподобная активность довольно распространена (судорожный обморок), поэтому у пациентов может быть ошибочно диагностирована эпилепсия (MacCormick et al., 2009). Здесь уместно упомянуть о вышеописанном определенном средстве между врожденным СУИ QT и эпилепсией, в частности ген *KCNQ1* вызывает врожденный СУИ QT типа 1 и эпилепсию (Gonzalez et al., 2018). С другой стороны, фенотип судорог чаще приписывается пациентам с СУИ QT типа 2 по сравнению с другими типами СУИ QT, в результате примерно части (~40 %) этих пациентов ставят неверный диагноз и, как следствие, не проводят полноценную терапию (Johnson et al., 2009). В других публикациях сообщалось, что на ЭЭГ регистрировали эпилептиформную активность у 1,6 % пациентов с СУИ QT: у ~4 % пациентов с СУИ QT типа 2 и у ~15 % пациентов с СУИ QT, у которых были судорожные приступы.

Это позволило предположить, что определенные ионные каналы, такие как кодируемый геном *KCNH2* калиевый канал, ответственный за СУИ QT типа 2, коэкспрессируемый в сердце и мозге, могут быть общей патогенетической связью данных заболеваний (Anderson et al., 2014). Примерно у 70 % пациентов с СУИ QT регистрировали изменения на ЭЭГ, хотя и нетипичные для эпилепсии, что снова указывает на возможную связь между сердечной и церебральной каналопатиями (Haugaa et al., 2013).

Коморбидность СУИ QT и эпилепсии также связана с приобретенной формой СУИ QT, которая может развиваться как побочный эффект противозипилептической и другой терапии, что опять осложняет постановку диагноза ВНСЭ (Feldman and Gidal, 2013; Aurlien et al., 2016).

Продолжение в следующем номере