

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, предлагаем вашему вниманию окончание обзора статьи T.A. Manolis et al. «Sudden unexpected death in epilepsy: The neuro-cardio-respiratory connection», опубликованной в журнале *Seizure* (2019; 64: 65–73). Данный материал посвящен проблеме внезапной непредвиденной смерти при эпилепсии. Начало этого обзора изложено в предыдущем номере журнала *НейроNews* (2019; 2(103): 10–12).

Известно, что снижение variability сердечного ритма может предсказать смерть от аритмии после острого инфаркта миокарда, при сердечной недостаточности, диабетической невропатии и инсульте (ESC/NASPE, 1996). Есть данные, что у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией наблюдаются как повышение частоты сердечных сокращений, так и снижение variability сердечного ритма,

что указывает на высокую вероятность того, что у некоторых пациентов внезапная остановка сердца может быть причиной внезапной непредвиденной смерти при эпилепсии (ВНСЭ) (Baysal-Kirac et al., 2017). Другие исследователи описывали, что у пациентов с эпилепсией и с мутациями гена натриевого канала имеется тяжелая дисфункция вегетативной нервной системы, характеризующаяся снижением variability сердечного ритма (Myers et al., 2018). Чаще всего при впервые диагностированной эпилепсии, в отличие от эпилепсии с длительным течением, значения variability сердечного ритма находятся в пределах нормы (Persson et al., 2007). Данные метаанализа 39 исследований показали, что при эпилепсии наблюдается значимая дисфункция вегетативной нервной системы, о чем свидетельствуют более низкие значения variability сердечного ритма по сравнению с контрольной группой.

Это позволяет предположить, что снижение вагусного и повышение симпатического тонуса могут быть предикторами сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с эпилепсией (Lotufo et al., 2012). Некоторые исследователи рассматривают низкую variability сердечного ритма как потенциальный фактор риска ВНСЭ, а другие предлагают использовать этот показатель в качестве потенциального биомаркера для мониторинга прогрессирующей дисфункции вегетативной нервной системы у пациентов с эпилепсией (Galli and Lombardi, 2017). Альтернатива зубца Т как маркера риска внезапной сердечной смерти и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний постиктально усиливается, но его значение для стратификации риска у пациентов с эпилепсией еще сомнительно (Strzelczyk et al., 2011).

Подводя некоторые итоги, можно сказать, что у пациентов с эпилепсией во время или после судорожной активности были зарегистрированы различные бради- и/или тахикардии, связанные с судорожной активностью, возникающей или распространяющейся на вегетативные нейронные сети. Имеются данные клинических наблюдений о латерализации полушарий, когда правосторонние припадки вызывают межприступную тахикардию, а левосторонние — приводят к межприступным брадикардией и асистолии (Rosamora et al., 2003; Hilz et al., 2001). Вероятно, постиктальные аритмии могут

приводить к ВНСЭ, что согласуется с недавним систематическим анализом научных источников (van der Lende et al., 2016). Было выявлено 7 различных паттернов иктальной/постиктальной сердечной аритмии: иктальная асистолия (103 случая), постиктальная асистолия (13 случаев), иктальная брадикардия (25 случаев), иктальная атриовентрикулярная блокада (11 случаев), постиктальная атриовентрикулярная блокада (два случая), постиктальное трепетание предсердий/мерцательная аритмия (14 случаев) и постиктальная желудочковая фибрилляция (три случая). Иктальная асистолия была распространена у 0,318 % пациентов с фармакорезистентной эпилепсией, которые проходили видео-ЭЭГ-мониторинг. Иктальные сердечные нарушения были самоограничены и наблюдались во время фокальных припадков с локализацией эпилептогенного очага в височных долях (91 %) без последующей латерализации. Постиктальные аритмии чаще всего обнаруживались после судорожных припадков и часто ассоциировались с ВНСЭ (van der Lende et al., 2016).

Необходимо учитывать взаимосвязь между синдромом удлинённого интервала QT (СУИ QT) и эпилепсией, уделяя особое внимание измерению интервала QT у всех пациентов с эпилепсией и получению подробного семейного анамнеза у каждого пациента (врожденный СУИ QT), а также контролю терапии на предмет препаратов, влияющих на проводимость сердца (Strzelczyk et al., 2001).

Было рассмотрено несколько факторов риска, предрасполагающих к ВНСЭ. Наиболее важным клиническим фактором риска для ВНСЭ является частота генерализованных тонико-клонических судорог (Tomson et al., 2016). Существует также выраженная связь ВНСЭ с ночными припадками — в 6 раз чаще, чем у пациентов с дневными припадками (Ali et al., 2017). Почти 70 % случаев ВНСЭ происходит во время сна, особенно это касается молодых (< 40 лет) пациентов. Также отмечают связь с положением тела лежа на животе (Liebenthal et al., 2015). Другие факторы риска ВНСЭ включают фармакорезистентную длительную эпилепсию, раннее начало эпилепсии, лобную эпилепсию, мужской пол, длительные припадки и эпилептический статус, полихимиотерапию противоэпилептическими препаратами, отсутствие либо нарушение compliance лечения, прием алкоголя

и наркотиков, сопутствующие каналопатии, наличие специфических генных биомаркеров, коморбидные психические расстройства. В большинстве исследований не было обнаружено связи между риском ВНСЭ и каким-либо отдельным противосудорожным препаратом (Shorvon et al., 2001; Lee and Devinsky 2005). Иctalные и постикталные нарушения вегетативной нервной системы и низкие значения вариабельности сердечного ритма считаются потенциальными факторами риска (Lotufo et al., 2012).

Среди потенциальных механизмов, приводящих к ВНСЭ, преобладают нарушения вегетативной нервной системы, связанные с эпилепсией, приводящие к сердечно-дыхательной дисфункции с последующей остановкой дыхания и/или сердца. У пациентов с эпилепсией во время или после судорожной активности были зарегистрированы различные аритмии, ассоциированные с судорожной активностью, возникающей или распространяющейся на вегетативные нейронные сети.

Была предложена шкала оценки риска ВНСЭ-7, учитывающая количество и типы судорог, продолжительность эпилепсии, количество противосудорожных препаратов и использование независимых факторов риска ВНСЭ для его стратификации, но эффективность этого инструмента не была клинически подтверждена, и в настоящее время возможность оценки риска ВНСЭ остается ограниченной (Odom and Bateman, 2018).

Данные о генетических предпосылках ВНСЭ накапливаются медленно, они касаются мутаций или вариантов генов, задействованных в патологии сердца, эпилепсии и дыхания (Thom et al., 2018; Leu et al., 2015). Помимо генных мутаций, ответственных за сердечные и нейрональные каналопатии, как, например, варианты генов СУИ QT, вовлеченные в развитие ВНСЭ, есть другие гены, определяющие развитие эпилептической и респираторной патологии, которые, по данным, полученным на животных моделях, также могут быть причиной ВНСЭ (Bagnall et al., 2017). Некоторые генетические мутации (например, SCN1A, DEPDC5, SCN8A, dup15q) могут не приводить непосредственно к ВНСЭ, но являются причинами тяжелой фармако-резистентной рефрактерной эпилепсии с генерализованными тонико-клоническими припадками, обуславливающей предрасположенность к ВНСЭ.

Генетические нарушения, вызывающие эпилептическую энцефалопатию и другие тяжелые формы эпилепсии,

обуславливают высокие показатели ВНСЭ и эпилептического статуса, например, в случае синдрома Драве (Cooper et al., 2016; Shmueli et al., 2016). При синдроме Драве (нейрональная каналопатия SCN1A) уровень смертности достигает показателей 15,8 на 1 тыс. пациентов, а ВНСЭ — 9,3 на 1 тыс. пациентов, что намного выше, чем для других форм эпилепсии и даже выше показателей для фармако-резистентной эпилепсии у взрослых (5,1 на 1 тыс. человек) (Connolly, 2016; Cooper et al., 2016). Высокий уровень ВНСЭ регистрируется также у детей с ранней инфантильной эпилептической энцефалопатией, вызванной мутацией гена SCN8A; но высокие показатели смертности могут быть вызваны невосприимчивостью припадков к лечению, а не прямым влиянием на кардиореспираторную функцию (Wagnon and Meisler, 2015).

В частности, гены, кодирующие компоненты чувствительной к аминокислотам ветви сигнального пути мишени рапамицина (mTOR), вовлечены в возникновение семейной фокальной эпилепсии. Обнаруживаются варианты нарушений комплексов GATOR1 в трети случаев семейных фокальных эпилепсий, причем фенотипический спектр варьирует от спорадических до семейных фокальных эпилепсий, с характерными ранним развитием, ночными припадками, фармако-резистентностью и случаями ВНСЭ в 10 % семей (Baldassari et al., 2018).

Кроме того, ВНСЭ не ограничивается фармако-резистентной эпилепсией, и, вероятно, существуют другие гены эпилепсии, которые увеличивают риск ВНСЭ не только в зависимости от тяжести течения заболевания. Многие гены ионных каналов, регулирующие центральный контроль сердечной и дыхательной функции, экспрессируются в эпилептогенных сетях мозга; они включают натриевые каналы (SCN1A/SCN2A/SCN3A/SCN9A/SCN8A/SCN1B) или калиевые каналы (KCNA1/KCNQ2). Мутации в этих генах могут приводить к смерти за счет нарушения вегетативной функции, приводящей к сердечной и/или дыхательной дисфункции, более продолжительному постикталному угнетению возбуждения, препятствующей постикталному восстановлению вегетативной автономии (Goldman et al., 2016; Gano and Grabenstatter, 2017).

Наличие мутаций гена LQT у пациентов с ВНСЭ позволяет предположить, что припадок может спровоцировать летальную сердечную аритмию или внезапная остановка сердца может произойти независимо

от припадков (Moghimi and Lhatoo, 2013). В некоторых случаях ВНСЭ может возникнуть в результате первичной остановки дыхания, приводящей к апноэ, при этом рефлекс возбуждения еще больше нарушается в положении лежа на животе, в котором находится большинство жертв ВНСЭ. Новые данные позволяют предположить, что серотонин связан с нарушением механизма возбуждения, кульминацией которого становится ВНСЭ (Zhan et al., 2016; Richerson, 2013). Предполагается, что полиморфизм в генах серотонина может способствовать восприимчивости к обструктивному апноэ во сне, а селективные ингибиторы обратного захвата серотонина могут смягчать тяжесть иctalной гипоксемии; но приводит ли их дисбаланс к иctalному/постикталному апноэ — еще неизвестно (Xu et al., 2014).

Центральная гиповентиляция и апноэ могут быть связаны с вызванным судорогами высвобождением эндогенных опиоидов. Пациенты с эпилепсией, имеющие полиморфизмы (например, в гене ARRB2, который кодирует β-2-аррестин — белок, участвующий в модулировании реакции десенсибилизации в G-белковых рецепторах, включая опиоидные рецепторы), которые нарушают десенсибилизацию опиоидных рецепторов ствола мозга в ответ на высвобождение эндогенного опиоида, могут страдать от более тяжелого постикталного апноэ, что увеличивает риск ВНСЭ. Также были идентифицированы генные варианты, связанные с глутаматергической и ГАМК-ергической нейротрансмиссией, которые могут влиять на возбуждающий/тормозной баланс и увеличивать риск эпилепсии, тяжесть припадков или центрально опосредованной вегетативной дисфункции (Friedman et al., 2018).

Вышеизложенное свидетельствует о значительном вкладе генных нарушений в развитие ВНСЭ (Leu et al., 2015). Генетический анализ у пациентов с высоким риском ВНСЭ для выявления мутаций или генных вариантов, связанных с развитием сердечной аритмии, эпилепсии и нарушений дыхания, в дополнение к посмертному генетическому тестированию, может дать представление о причинах ВНСЭ и помочь определить потенциальные генетические биомаркеры для стратификации риска пациентов, склонных к ВНСЭ (Thom et al., 2018; Bagnall et al., 2017; Friedman et al., 2018; Leu et al., 2015).

Контроль приступов, особенно в случае генерализованных тонико-клонических припадков, признан лучшей стратегией

снижения риска ВНСЭ (Harden et al., 2017). Данные метаанализа 112 рандомизированных контролируемых исследований, оценивающих риск ВНСЭ у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией, показали, что частота подтвержденных или вероятных случаев ВНСЭ и смертей от всех других причин была значительно ниже при контроле припадков, чем в группе плацебо, с коэффициентами шансов 0,17 ($p = 0,0046$) и 0,37 ($p = 0,0131$) соответственно. Показатели подтвержденного или вероятного ВНСЭ составляли 0,9 на 1 тыс. пациентов, получавших эффективные противозипилептические дозы, и 6,9 — получавших плацебо.

Авторы пришли к выводу, что лечение дополнительными противозипилептическими препаратами в эффективных дозах могло способствовать снижению частоты подтвержденного или вероятного ВНСЭ у пациентов с ранее неконтролируемыми приступами более чем в 7 раз по сравнению с плацебо (Ryvlin et al., 2011).

Хирургическое вмешательство при фармакорезистентной эпилепсии также может снижать смертность, в том числе от ВНСЭ. Среди 215 лиц с эпилепсией височной доли, перенесших хирургическое вмешательство, у пациентов с контролем припадков ($n = 148$) уровень смертности составлял 2 %, а без контроля припадков после операции — 11,9 % (Salanova et al., 2002). В другом хирургическом исследовании с участием 306 пациентов с эпилепсией риск преждевременной смерти снизился со временем, но оставался выше стандартного в популяции — 6 случаев ВНСЭ/наблюдаемая частота 1 на 595 человек (Seymour et al., 2012).

Контроль приверженности к приему противозипилептических препаратов, избежание провоцирующих факторов, лечение сопутствующих психиатрических заболеваний, таких как депрессия и токсикомания, избегание проаритмических препаратов и состояний (например, нарушение электролитного обмена) может предотвратить развитие ВНСЭ (Devinsky et al., 2006; Feldman, 2013; Verma and Kumar, 2013; Fazel et al., 2013).

Поскольку большинство случаев утопления и возможной ВНСЭ происходят в ванне, надзор и специальные меры предосторожности при купании могут быть эффективными стратегиями профилактики (Cihan et al., 2018). Кроме того, ночное наблюдение (мониторинг) за пациентами с ночными припадками также может помочь предотвратить ВНСЭ (Lee and Devinsky, 2005; Liebenthal et al., 2015; Maguire et al., 2016).

Соблюдение диеты и здорового образа жизни — прием препаратов полиненасыщенных жирных кислот омега-3, хотя убедительных данных об их эффективности нет, отказ от алкоголя, достаточная физическая активность — также снижает риск возникновения эпилепсии и ВНСЭ (Scorza et al., 2018; Pourmasoumi et al., 2018; Sarmiento Vasconcelos et al., 2016).

Накопленные результаты подтверждают эффективность стимуляции блуждающего нерва у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией, влияние этого метода на смертность и ВНСЭ остается невыясненным (Schachter, 2006; Wheless et al., 2018). По некоторым данным, стимуляция блуждающего нерва может снижать риск ВНСЭ, но не всегда; кроме того, в исследованиях, сведения которых говорят о снижении ВНСЭ во время наблюдения, отсутствует контрольная группа (Annegers et al., 2000; Ryvlin et al., 2018; Granbichler et al., 2015; Tomson et al., 20218).

Что касается возникновения постиктальной асистолии, которая в некоторых случаях является фактором потенциального развития ВНСЭ, нет данных, свидетельствующих о том, что в случаях задействования рефлекторного механизма с чрезмерным вагусным тонусом кардиостимуляторы могут предотвращать ВНСЭ (Schuele et al., 2008). Усовершенствование противозипилептической терапии может быть лучшим профилактическим методом, а имплантация кардиостимулятора предназначена для особенно длительных периодов асистолии, связанных с клиническими проявлениями: падения и несчастные случаи (So and Sperling, 2007; Moseley et al., 2011; Strzelczyk et al., 2008).

Системы обнаружения судорог используются для предупреждения наблюдателей о необходимости вмешательства с началом припадков. Золотым стандартом для мониторинга судорог является электроэнцефалографический (ЭЭГ) видеомониторинг, который используется в отделениях мониторинга эпилепсии. Помимо этого, существуют устройства для постоянного наблюдения судорог на дому, действие которых основано на обнаружении движений и изменения частоты сердечных сокращений, а также автоматические мультимодальные системы автоматического обнаружения и предупреждения судорог (на основе ЭЭГ, электрокардиографии, электромиографии, оксиметрии и т. д.), с чувствительностью более 70 %, однако с частыми показателями «ложной тревоги» (Smithson et al., 2014; Van de Vel et al., 2016; Baumgartner et al., 2018).

Введение кислорода во время генерализованного судорожного припадка для предотвращения генерализованного подавления ЭЭГ было предложено в качестве потенциальной меры профилактики ВНСЭ, однако эффективность этого метода остается спорной (Alexandre et al., 2015; Pack, 2016). Наконец, генетические исследования могут выявить нейро-кардиореспираторные гены, задействованные в развитии ВНСЭ, и сделать возможной целенаправленную профилактическую терапию при высоком риске внезапной непредвиденной смерти при эпилепсии (Baldassari et al., 2018).

В заключение следует сказать, что частота внезапной смерти во много раз выше у больных эпилепсией, чем в общей популяции. ВНСЭ является основной причиной преждевременных смертей, связанных с эпилепсией, особенно у лиц молодого возраста.

Центральная вегетативная сеть включает в себя взаимно связанные корковые лимбические области и подкорковые области. Судороги могут возникать в любом кортикальном регионе и распространяться на другие кортикальные и подкорковые области центральной вегетативной сети. Иктальная активность, возникающая в центральной вегетативной сети или распространяющаяся по ней, может нарушать ее функциональную связность, ингибируя или активируя вегетативные области, вызывая различные вегетативные проявления, включая дыхательную и сердечно-сосудистую дисфункцию, которые являются потенциальными механизмами ВНСЭ (нейро-кардио-респираторные связи).

Основным фактором риска ВНСЭ являются генерализованные тонико-клонические припадки, а наиболее эффективной мерой профилактики — контроль припадков. Недиагностированные сердечные каналопатии также могут быть причиной внезапной непредвиденной смерти при эпилепсии, но большинство из них связаны с кардиореспираторной вегетативной дисфункцией, вызванной эпилепсией.

Развитие наших знаний о патофизиологических механизмах ВНСЭ является наиболее важным первым шагом на пути предотвращения и снижения заболеваемости. Нейровизуализация и молекулярно-генетические исследования могут дать представление о причинах ВНСЭ и определить потенциальные биомаркеры для стратификации риска пациентов, восприимчивых к внезапной непредвиденной смерти при эпилепсии, которые могут помочь снизить ее риск для каждого пациента.