

Изменения сердечного ритма при эпилептических приступах как фактор развития синдрома внезапной смерти при эпилепсии (обзор литературы)

А.В. Монахова¹, А.Ю. Якшина², Е.Д. Белоусова¹

¹Отдел эпилептологии и психоневрологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 125412 Москва, ул. Талдомская, 2;

²детское кардиологическое отделение нарушений сердечного ритма Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 125412 Москва, ул. Талдомская, 2

Контакты: Анастасия Вячеславовна Монахова stasya1803@mail.ru

Синдром внезапной смерти при эпилепсии (sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP) является основной причиной летальных исходов у пациентов с эпилепсией и встречается у таких больных по крайней мере в 20 раз чаще по сравнению со здоровыми людьми. Во время эпилептических приступов у значительной части пациентов возникают изменения сердечного ритма и угнетение дыхания. Предполагается, что эти кардиореспираторные осложнения — наиболее вероятный фактор риска развития SUDEP. Среди сердечных аритмий наиболее значимыми в патофизиологии SUDEP представляются асистолия и фибрилляция желудочков, развивающиеся непосредственно после приступа. Причиной возникающей сердечно-легочной патологии считается дискоординация деятельности вегетативной нервной системы в связи с вовлечением центров автономного контроля в эпилептическую активность. У пациентов с длительно текущей резистентной эпилепсией формируется хроническая дисфункция вегетативной нервной системы и, как следствие, большая предрасположенность к нарушениям сердечного ритма. Детальное изучение кардиальных нарушений во время эпилептических приступов даст ключ к пониманию рисков развития SUDEP и разработке подходов для его предотвращения.

Ключевые слова: эпилепсия, изменения сердечного ритма, синдром внезапной необъяснимой смерти при эпилепсии, эпилептический приступ

Для цитирования: Монахова А.В., Якшина А.Ю., Белоусова Е.Д. Изменения сердечного ритма при эпилептических приступах как фактор развития синдрома внезапной смерти при эпилепсии (обзор литературы). Русский журнал детской неврологии 2019;14(2):18–22.

DOI: 10.17650/2073-8803-2019-14-2-18-22

HEART RATE VARIABILITY DURING EPILEPTIC SEIZURES AS A FACTOR IN THE DEVELOPMENT OF SUDDEN UNEXPECTED DEATH IN EPILEPSY (LITERATURE REVIEW)

A.V. Monakhova¹, A.Yu. Yakshina², E.D. Belousova¹

¹Department of Epileptology and Psychoneurology, Research and Clinical Institute for Pediatrics named after Yu.E. Veltishev, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Taldomskaya St., Moscow 125412, Russia;

²Children's Cardiology Department for Cardiac Arrhythmias, Research and Clinical Institute for Pediatrics named after Yu.E. Veltishev, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Taldomskaya St., Moscow 125412, Russia

Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) is the most common cause of death in patients with epilepsy and occurs at least 20 times more often in patients with fore mentioned condition compared with healthy people. During epileptic seizures, a significant proportion of patients develop heart rate variability and respiratory depression. It is assumed that these cardiorespiratory complications are the most probable risk factor for the development of SUDEP. Asystole and ventricular fibrillation, developing immediately after the seizure, are the most significant arrhythmias in the pathophysiology of SUDEP. Discoordination of the autonomic nervous system activity in connection with the involvement of autonomous control centers in epileptic activity leads to the emerging cardiopulmonary pathology. In patients with long-term resistant epilepsy, chronic dysfunction of the autonomic nervous system is formed and, as a consequence, a greater predisposition to the disturbances of heart rhythm. A detailed study of cardiac disorders during epileptic seizures will provide the key for understanding the risks of developing SUDEP and developing some approaches to its prevention.

Key words: epilepsy, heart rate variability, sudden unexpected death in epilepsy, epileptic seizure

For citation: Monakhova A.V., Yakshina A.Yu., Belousova E.D. Heart rate variability during epileptic seizures as a factor in the development of sudden unexpected death in epilepsy (a literature review). Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2019;14(2):18–22.

Введение

Хорошо известно, что во время эпилептического приступа происходит нарушение работы сердца. Однако только в последние годы пришло понимание значимости сердечных аритмий в перииктальном периоде (до наступления приступа, во время и после него) как возможного механизма синдрома внезапной смерти при эпилепсии (sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP). Первые гипотезы о вариабельности сердечного ритма при эпилепсии как возможной причине SUDEP были выдвинуты еще в начале 1960-х годов [12], однако до настоящего времени этому не существует точных подтверждений, что может быть связано с отсутствием регистрации электрокардиограммы при большинстве фатальных эпилептических приступов. В данном обзоре мы попытаемся обобщить данные о нарушениях сердечного ритма в иктальном (приступном) и постиктальном (послеприступном) периодах, их клинической значимости и основных механизмах возникновения. У детей сердечные аритмии часто являются следствием дисфункции вегетативной нервной системы, которая развивается за счет нарушения координации центров вегетативного контроля сердца в головном мозге. Имеются убедительные данные о хронической дисфункции вегетативной нервной системы у пациентов с фармакорезистентной и длительно текущей эпилепсией [8].

Частота сердечных аритмий у людей с эпилепсией в целом выше общепопуляционной. В недавно проведенном в США крупном общенациональном анализе более чем 1,4 млн госпитализаций пациентов с тяжелой эпилепсией почти в 1/4 (23,9 %) всех случаев у пациентов были зарегистрированы сердечные аритмии, наиболее частой из которых была фибрилляция предсердий (9,7 %). Мужчины были более склонны к нарушениям ритма сердца. Доля аритмий превалировала (40,8 %) в возрастной группе 65–84 года. Также показано, что смертность во время госпитализации была значительно выше у пациентов, имевших сочетание эпилепсии и аритмии [5]. Такие результаты связаны не только с возрастом госпитализированных и наличием у них сопутствующих заболеваний, но и с длительностью течения эпилепсии и, как следствие, формированием вегетативного дисбаланса. Ранее было показано, что симпатовагальная дисфункция может быть незначительной на ранних стадиях эпилепсии и возрастает пропорционально длительности течения заболевания [12].

Основными видами приступных сердечных аритмий являются тахикардия, брадикардия, асистолия, атриовентрикулярная блокада, трепетание/фибрилляция предсердий, фибрилляция желудочков. Ниже рассматриваются данные варианты нарушений сердечного ритма в момент эпилептического приступа.

Тахикардия

Наиболее распространенным видом нарушений сердечного ритма в момент приступа является синусовая тахикардия, которая, по разным оценкам, наблюдается у 82 % пациентов с эпилепсией в 80 % всех приступов [4]. В большинстве случаев она не представляет угрозы и протекает бессимптомно. В исследованиях, посвященных нарушениям сердечного ритма при эпилептических приступах, за тахикардию принимали превышение частоты сердечных сокращений (ЧСС) более 100 уд/мин у пациентов старше 15 лет и 169 уд/мин у детей 6–11 мес [6]. В остальных возрастных группах за тахикардию принимали увеличение ЧСС выше верхней границы возрастной нормы (точное значение верхней границы не указывалось).

Тахикардия может предшествовать эпилептическому приступу, совпадать с ним или возникать после него [4, 8]. Продолжительность задержки между тахикардией и началом судорог колеблется от 0,7 до 49,3 с [8] с максимумом в первые 30 с от начала приступа. F. Leutmezer и соавт. (2003) показали, что существуют 2 основные кривые изменений сердечного ритма вокруг приступа: постоянный неуклонный рост ЧСС или резкое прерывистое нарастание ЧСС с последующим непрерывным устойчивым ростом [11].

Данные значительного числа исследований свидетельствуют о возникновении тахикардии во время эпилептических приступов с началом в височных областях, причем в некоторых работах уточняется преимущественная роль правой височной доли [8]. Возможным механизмом развития тахикардии во время эпилептического приступа является распространение эпилептических разрядов в правую инсуюрную кору [8]. Это подтверждается и тем фактом, что электрическая стимуляция правого островка (инсулы) чаще приводит к возникновению тахикардии, тогда как стимуляция левой инсулы — к урежению ЧСС [2, 8].

Как уже упоминалось выше, синусовая тахикардия сама по себе является клинически незначимой и возникает в подавляющем большинстве эпилептических приступов. Однако развитие тахикардии, а также злокачественной желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков может быть одной из возможных причин SUDEP [8].

Брадикардия

Брадикардия при эпилептических приступах встречается значительно реже: от 1,4 до 5 % зафиксированных случаев [12]. Брадикардия во время приступа определяется как уменьшение ЧСС <50 уд/мин [12], и обычно ЧСС составляет 20–40 уд/мин [17]. Значимое замедление сердечного ритма во время приступа чаще происходит через 10–30 с от его начала, с последующим восстановлением до нормальных значений

ЧСС либо до окончания судорог, либо с окончанием приступа [12, 15]. Все зарегистрированные на данный момент эпизоды брадикардии возникали при парциальных приступах, причем в 100 % случаев имели место фокальные дискогнитивные приступы [14]. Во время одного и того же эпилептического приступа сердечный ритм может значительно колебаться от легкой тахикардии в начале события до брадикардии и даже асистолии при дальнейшем развитии приступа [12]. Был описан случай с вариабельностью сердечного ритма от 62 до 129 уд/мин длительностью 6 мин [12]. Брадикардия, развившаяся во время эпилептического приступа, является гораздо более опасной и значимой по сравнению с тахикардией, поскольку может приводить к асистолии.

Асистолия

Асистолия, возникающая во время эпилептического приступа и в постприступном периоде, имеет наиболее важное клиническое значение. За асистилю принимался интервал R–R длительностью более 3 с [17]. У 0,318 % пациентов с рефрактерной фокальной эпилепсией во время приступа регистрировалась асистолия, хотя многие авторы склонны считать эти показатели сильно заниженными вследствие того, что асистолия встречается далеко не при каждом приступе и может остаться незамеченной во время кратковременного мониторингирования [3, 13, 14]. По некоторым данным, доля асистолии при эпилептических приступах может составлять от 5 до 21 %, что было показано у пациентов с имплантируемыми устройствами длительного мониторингирования сердечного ритма [13, 14]. Точный механизм развития асистолии в настоящий момент неизвестен. Предполагается стимуляция центров вегетативной нервной системы эпилептическими разрядами, что подтверждается тем фактом, что локальное раздражение миндалевидного тела и поясной извилины головного мозга могут спровоцировать асистилю [14].

Клинически асистолия, возникающая во время эпилептического приступа, может проявляться внезапной потерей мышечного тонуса. Чаще урежение сердечного ритма возникает при левосторонних височнотемпальных приступах. Многие авторы считают асистилю одним из наиболее вероятных причин возникновения SUDEP [8], однако данная гипотеза остается спорной, поскольку в подавляющем большинстве случаев асистолия является кратковременной (длится в среднем 10–30 с) и купируется самостоятельно [17]. Самая длительная из зарегистрированных асистолий продолжалась 96 с и также купировалась самостоятельно [14]. Единственная известная к данному времени асистолия, которая могла привести к SUDEP, была прервана через 44 с успешными реанимационными мероприятиями. Данное

событие было квалифицировано как около-SUDEP (near-SUDEP) [14, 17]. Несмотря на то что асистолия во время эпилептического приступа обычно заканчивается спонтанно с восстановлением нормального сердечного ритма, она может привести к травматизации вследствие потери мышечного тонуса. Именно поэтому важно добиваться контроля над приступами и избегать применения лекарственных препаратов с негативным инотропным эффектом, а в случае сохраняющихся эпизодов асистолии должен быть рассмотрен вопрос об имплантации электрокардиостимулятора [14].

Отдельного внимания заслуживает асистолия, развивающаяся в постприступном периоде. Данная аритмия также возникала при фокальных приступах, однако большинство (85 %) приступов с постиктальной асистилю были вторично-генерализованными. Именно генерализация судорог ассоциирована с более высокой смертностью при эпилепсии: 7 из 13 пациентов с зарегистрированной постприступной асистилю умерли от вероятной SUDEP [14]. По всей видимости, это связано с возникающим в постприступном периоде подавлением основной биоэлектрической активности на электроэнцефалограмме (ЭЭГ), которое в сочетании с остановкой дыхания и тяжелой аритмией и приводит к фатальному исходу [17]. В механизме возникновения апноэ и асистолии в рамках генерализованного подавления биоэлектрической активности на ЭЭГ может играть роль чрезмерное торможение с подавлением стволовых функций и возникновением кардиореспираторного коллапса [7, 9].

Атриовентрикулярная блокада

Атриовентрикулярная блокада во время приступов может быть различной, но наиболее часто регистрировались полные атриовентрикулярные блокады и блокады II степени. Пять из 9 зарегистрированных полных атриовентрикулярных блокад сопровождались остановкой сердца и были включены в иктальную асистилю [17]. Все описанные к настоящему времени случаи атриовентрикулярной блокады, развившейся во время эпилептического приступа, встречались при фокальных приступах, причем в 100 % случаев с началом из левого полушария головного мозга. Такая четкая латерализация может объясняться тем, что атриовентрикулярный узел иннервируется левым блуждающим нервом, тогда как правый блуждающий нерв иннервирует синоатриальный узел [12].

Трепетание и фибрилляция предсердий

Все выводы о трепетании и фибрилляции предсердий в момент эпилептического приступа основываются на ограниченном числе зарегистрированных случаев. Данный вид аритмии встречался как во время фокальных, так и во время генерализованных

приступов, как в приступный, так и в постприступный период (чаще). В отличие от других сердечных аритмий, фибрилляция предсердий была значительно более продолжительной, достигая нескольких часов. Сообщается только о 3 случаях трепетания и фибрилляции предсердий, которые были зарегистрированы в момент видео-ЭЭГ-мониторирования. Следовательно, остальные зафиксированные случаи трепетания и фибрилляции предсердий являются связанными с эпилептическими приступами лишь предположительно, поскольку при их возникновении не проводилась запись ЭЭГ и приступы оценивались только клинически. Тем не менее в 2 из 3 доказанных случаев икctalного трепетания и фибрилляции предсердий в дальнейшем была констатирована SUDEP [17].

Желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков

Этот вид аритмии также мало изучен в приступном периоде, однако для него свойственны очень высокие риски развития SUDEP: все 3 описанных на данных момент случая потребовали сердечно-легочной реанимации, из них 2 случая были классифицированы как около-SUDEP, 1 — как SUDEP. Известно, что у 1 из погибших пациентов была атриовентрикулярная блокада I степени, остальные не имели рисков развития сердечных аритмий [2, 17].

Все описанные случаи желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков ассоциированы с генерализованными тонико-клоническими приступами, что еще раз подтверждает данные о более высоком риске SUDEP при таких приступах [10]. В патогенезе тахикардий предполагается повышение тонуса симпатической нервной системы, что отражается в значительном выбросе катехоламинов [14]. Хотя индуцированные приступом желудочковые тахикардия и фибрилляция желудочков встречаются редко, было установлено, что пациенты с эпилепсией имеют более высокий риск развития данных нарушений сердечного ритма. При более детальном исследовании обнаружено, что фибрилляция желудочков возникала чаще у лиц с сопутствующими заболеваниями сердца. Меньшее число случаев не было объяснено имеющейся кардиальной патологией, поэтому был установлен диагноз SUDEP [14].

Ишемические изменения процессов реполяризации миокарда

Кроме аритмий, встречаются и другие изменения на электрокардиограмме. Описывается 2 основных морфологических изменения электрокардиограммы при эпилептических приступах: изменение интервала QT и сегмента ST. Интервал QT в икctalном периоде может уменьшаться по сравнению с группой контроля [12]. Однако наиболее часто описывается и представляет большую клиническую значимость

противоположное изменение — жизнеугрожающее удлинение интервала QT. Данное явление было зарегистрировано как вне приступов (как синдром удлиненного интервала QT), так и непосредственно во время судорожных приступов. Приступная тахикардия нередко ассоциирована с изменениями сегмента ST [14]. S. Tigan и соавт. наблюдали ST-депрессию у значительного числа пациентов во время судорог на фоне учащенного сердечного ритма [16]. Другие исследователи, напротив, сообщали об элевации сегмента ST в приступном периоде. Смещение сегмента ST выше или ниже изолинии может являться признаком ишемического повреждения миокарда: подъем сегмента ST в грудных отведениях свидетельствует о наличии субэпикардального или трансмурального повреждения передней стенки левого желудочка, а ST-депрессия в грудных отведениях указывает на наличие ишемического повреждения в субэндокардиальных отделах передней стенки или трансмурального повреждения задней стенки левого желудочка. На наличие ишемии миокарда во время эпилептических приступов указывает также инверсия T-волн [12].

Регуляция сердечной деятельности и патогенез SUDEP

Вегетативная нервная система играет ведущую роль в поддержании гомеостаза организма посредством регуляции всех органов и систем. Парасимпатическая регуляция сердца осуществляется блуждающими нервами, ядра которых находятся в продолговатом мозге. Блуждающие нервы имеют связи с дыхательными центрами в стволе головного мозга, которые получают информацию от хемо- и барорецепторов легких и аорты. Повышение вагусного тонуса приводит к снижению ЧСС, нарушению атриовентрикулярной проводимости. Активация симпатического отдела вегетативной нервной системы, напротив, стимулирует сократимость и возбудимость, вызывая тахикардию и усиление автоматизма синусового узла. Надсегментарный отдел высшей нервной системы представлен лимбико-ретикулярным комплексом, гипоталамусом и корой больших полушарий головного мозга. Островковая доля и префронтальная кора считаются корковыми центрами автономной нервной системы. При распространении эпилептических разрядов на данные структуры происходит дисрегуляция деятельности вегетативной нервной системы и, как следствие, возникают кардиальные и респираторные расстройства [8].

Говоря о сердечных аритмиях в приступном и постприступном периодах как о вероятной причине SUDEP, нельзя не учитывать важность дыхательных нарушений как одного из звеньев патомеханизма синдрома SUDEP. Именно сочетание респираторной дисфункции (гипоксия/гиперкапния/отек легких), кардиальных нарушений (тахи- или брадикардия, удлинение или укорочение интервала QT) и мозговой

дисфункции (вегетативный дисбаланс, постприступное генерализованное подавление биоэлектрической активности на ЭЭГ), по всей вероятности, приводит к SUDEP [1, 7]. Возникающее в постиктальном периоде генерализованное подавление ритма на ЭЭГ сопровождается резким снижением спонтанных движений и может потребовать проведения реанимационных мероприятий (санация верхних дыхательных путей, оксигенация). На фоне тяжелой гипоксемии можно ожидать развития дестабилизации вегетативной нервной системы, что, в свою очередь, может приводить к нарушениям сердечного ритма [9, 15].

Выводы

Пациенты с эпилепсией более предрасположены к нарушениям сердечного ритма, при этом существует прямая корреляция между тяжестью и длительностью течения эпилепсии и наличием кардиальных нарушений. Наиболее часто аритмии связаны с эпилептическими приступами (возникают непосредственно перед

развитием судорог, в момент судорог и после них). Жизнеугрожающими (потенциально приводящими к SUDEP) кардиальными нарушениями являются фибрилляция желудочков, асистолия, развивающаяся в постприступном периоде, и изменение (укорочение или удлинение) интервала QT. Синдром SUDEP ассоциируется с генерализованными приступами: после генерализованного тонико-клонического приступа имеет место подавление ритма на ЭЭГ, в момент которого, по всей видимости, и развиваются сердечная и дыхательная патологии. При этом далеко не все пациенты с эпилепсией, в том числе с генерализованными приступами, предрасположены к развитию синдрома SUDEP. Понимание причин его развития крайне важно для раннего выявления лиц из групп риска по развитию синдрома SUDEP и их углубленного кардиологического обследования. Прогнозирование эпилептических приступов на основании изменений сердечного ритма может изменить подходы к лечению и, возможно, предотвратить SUDEP.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bagnall R.D., Crompton D.E., Semsarian C. Genetic basis of sudden unexpected death in epilepsy. *Front Neurol* 2017;8:348. DOI: 10.3389/fneur.2017.00348.
2. Behbahani S., Dabanloo N.J., Nasrabadi A.M., Dourado A. Classification of ictal and seizure-free HRV signals with focus on lateralization of epilepsy. *Technology and Health Care* 2016;24(1):43–56. DOI: 10.3233/THC-151072.
3. Britton J.W., Ghearing G.R., Benarroch E.E., Cascino G.D. The ictal bradycardia syndrome: localization and lateralization. *Epilepsia* 2006;47(4):737–44. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00509.x.
4. Bruno E., Biondi A., Richardson M.P. Pre-ictal heart rate changes: a systematic review and meta-analysis. *Seizure* 2018;55:48–56. DOI: 10.1016/j.seizure.2018.01.003.
5. Desai R., Rupareliya C., Patel U. et al. Burden of arrhythmias in epilepsy patients: a nationwide inpatient analysis of 1.4 million hospitalizations in the United States. *Cureus* 2017;9(8):e1550. DOI: 10.7759/cureus.1550.
6. Eggleston K.S., Olin B.D., Fisher R.S. Ictal tachycardia: the head-heart connection. *Seizure* 2014;23(7):496–505. DOI: 10.1016/j.seizure.2014.02.012.
7. Freitas J., Kaur G., Fernandez G.B.V. et al. Age-specific peri-ictal electro-clinical features of generalized tonic-clonic seizures and potential risk of sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP). *Epilepsy Behav* 2013;29(2):289–94.
8. Jansen K., Lagae L. Cardiac changes in epilepsy. *Seizure* 2010;19(8):455–60. DOI: 10.1016/j.seizure.2010.07.008.
9. Lamberts R.J., Laranjo S., Kalitzin S.N. et al. Postictal generalized EEG suppression is not associated with peri-ictal cardiac autonomic instability in people with convulsive seizures. *Epilepsia* 2013;54(3):523–9.
10. Lamberts R.J., Thijs R.D., Laffan A. et al. Sudden unexpected death in epilepsy: people with nocturnal seizures may be at highest risk. *Epilepsia* 2012;53(2):253–7. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03360.x.
11. Leutmezer F., Scherthner C., Lurger S. et al. Electrocardiographic changes at the onset of epileptic seizures. *Epilepsia* 2003;44(3):348–54.
12. Sevcencu C., Struijk J.J. Autonomic alterations and cardiac changes in epilepsy. *Epilepsia* 2010;51(5):725–37. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02479.x.
13. Sforza E., Pichot V., Gschwind M. et al. Bradycardia and asystole during generalized interictal EEG discharges. *Epileptic Disord* 2014;16 (4):506–9. DOI: 10.1684/epd.2014.0710.
14. Shmueli S., Van der Lende M., Lamberts R.J. et al. The heart of epilepsy: current views and future concepts. *Seizure* 2017;44:176–83. DOI: 10.1016/j.seizure.2016.10.001.
15. Surges R., Strzelczyk A., Scott C.A. et al. Postictal generalized electroencephalographic suppression is associated with generalized seizures. *Epilepsy Behav* 2011;21(3):271–4. DOI: 10.1016/j.yebeh.2011.04.008.
16. Tigarán S., Molgaard H., McClelland R. et al. Evidence of cardiac ischemia during seizures in drug refractory epilepsy patients. *Neurology* 2003;60(3):492–5.
17. 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. DOI: 10.1136/jnnp-2015-310559.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Статья поступила: 08.04.2018. **Принята к публикации:** 15.03.2019.
Article received: 08.04.2018. **Accepted for publication:** 15.03.2019.