

На правах рукописи

Терян Розы Артемовна

Электрокардиографические изменения у пациентов с эпилепсией во время приступа, выявленные с помощью петлевого кардиомонитора

14.01.05 – кардиология

**АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва – 2019

Работа выполнена в отделе нарушений сердечного ритма и проводимости сердца ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН

Драпкина Оксана Михайловна

доктор медицинских наук

Давтян Карапет Воваевич

Научный консультант:

доктор медицинских наук, доцент

Бурд Сергей Георгиевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий первичным сосудистым отделением
ГБУЗ «ГКБ № 51 Департамента
здравоохранения города Москвы»

Затейщиков Дмитрий Александрович

доктор медицинских наук,
главный научный сотрудник лаборатории
хирургических и рентгенхирургических методов
лечения нарушения ритма сердца в отделе
сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ
«НМИЦ кардиологии»
Минздрава России, Москва

Сапельников Олег Валерьевич

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России.

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2019 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.016.01 на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России по адресу: 101990, г. Москва, Петроверигский переулок, дом 10, стр. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России (101990, г. Москва, Петроверигский переулок, дом 10, стр. 3) и на сайте: www.gnicpm.ru

Автореферат разослан « ____ » _____ 2019г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Бочкарева Елена Викторовна

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АВ-блокада	– атриовентрикулярная блокада
АВ-узловой ритм	– атриовентрикулярный узловой ритм
АД	– артериальное давление
БЖТ	– быстрая желудочковая тахикардия
БНПГ	– блокада ножки пучка Гиса
ВНС	– вегетативная нервная система
ВЭЭМ	– видео-электроэнцефалографический мониторинг
ДИ	– доверительный интервал
ЖЭС	– желудочковая экстрасистолия
ЖТ	– желудочковая тахикардия
ИА	– иквальная асистолия
ИБ	– иквальная брадикардия
ИТ	– иквальная тахикардия
ЛЖ	– левый желудочек
МРТ	– магнитно-резонансная томография
НЖТ	– наджелудочковая тахикардия
НЖЭС	– наджелудочковая экстрасистолия
НРС	– нарушения ритма сердца
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения
ОШ	– отношение шансов
ПЭП	– противоэпилептические препараты
СА-блокада	– синоатриальная блокада
ТИА	– транзиторная ишемическая атака
ТП	– трепетание предсердий
ФВ	– фракция выброса
ФЖ	– фибрилляция желудочков
ФП	– фибрилляция предсердий
ХМ-ЭКГ	– холтеровское мониторирование ЭКГ
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЭКГ	– электрокардиограмма
ЭхоКГ	– эхокардиография
ЭЭГ	– электроэнцефалограмма
ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России	– ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России	– ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Нейрогенные НРС и проводимости являются одной из актуальных проблем, как в кардиологии, так и в неврологии. Описаны нейрогенные НРС при эпилепсии, черепно-мозговых травмах, инсульте и при других неврологических заболеваниях. Аритмии у пациентов с эпилепсией нередко называют «аритмиями неясного генеза» (Суслина З.А. и др. 2009, 2012; Пирадов М.А. и др. 2018; Oppenheimer SM, et al, 1990; Jansen K, et al, 2010).

При эпилептических приступах (в иктальном периоде) у большинства пациентов регистрируется синусовая тахикардия, в ряде случаев до 200 уд/мин, что может спровоцировать возникновение жизнеугрожающих НРС и проводимости (Langan Y, et al, 2000; Surges R, et al, 2010; Chouchou F, et al, 2017). Во время развития эпилептических приступов отмечается также возникновение ИБ и ИА. Помимо этого, нередко регистрируются ишемические изменения на ЭКГ, в частности депрессия сегмента ST (Britton JW, et al, 2006; Moseley BD, et al, 2011; Giovannini G, et al, 2014). Вместе с тем, в межприступном периоде у большинства таких больных при проведении ХМ-ЭКГ и ЭхоКГ патологии не выявляется (Woodruff BK, et al, 2003; Alehan F, et al, 2009; Bardai A, et al, 2012). У одного и того же больного не каждый эпилептический приступ может сопровождаться изменениями на ЭКГ.

Патофизиологические механизмы электрокардиографических изменений у больных с эпилепсией до конца не известны. Показана роль нарушений вегетативной иннервации сердца при эпилептических приступах, вызванных чрезмерной аномальной синхронной активностью нейронов головного мозга (Ghchime R, et al, 2016). Прослеживается взаимосвязь иктальных НРС и проводимости с типом и частотой эпилептических приступов, противоэпилептической терапией, локализацией и латерализацией эпилептического очага. При правосторонней лобной и височной локализации наблюдается преимущественное развитие ИТ, при левосторонней лобно-височной – склонность к ИБ и ИА (Kirchner A, et al, 2002; Britton JW, et al, 2006).

Обсуждается возможная связь иктальных НРС и проводимости с изменениями активности ионных каналов, вызванными, в том числе и приемом ПЭП (Armijo JA., et al, 2005; Hallioglu O, et al, 2008), что может сопровождаться нарушениями процессов деполяризации и реполяризации и, соответственно, развитием тахиаритмий и брадиаритмий либо триггерной активности и НРС по типу Torsade de Pointes.

Особую актуальность и клиническую значимость имеет проблема жизнеопасных НРС и проводимости в момент эпилептического приступа, самым рациональным способом диагностики которых является имплантация подкожного кардиомонитора, позволяющего осуществлять непрерывную запись ЭКГ. Существует всего несколько исследований, где выявление икталных аритмий проводилось путем длительной регистрации ЭКГ, однако количество обследуемых пациентов было небольшим и не превышало 20 человек (Ho RT, et al, 2006; Nei M, et al, 2012;). В России подобные исследования не проводились.

С учетом клинической значимости проблемы икталных изменений ЭКГ особую актуальность имеет ее междисциплинарное изучение, включающее сотрудничество кардиологов и неврологов.

Цель исследования. Изучить электрокардиографические изменения во время эпилептического приступа у пациентов с эпилепсией с помощью петлевого ЭКГ-регистратора, определить их взаимосвязь с клинико-морфологическими особенностями основного заболевания и с проводимой противоэпилептической терапией.

Задачи исследования

1. Определить частоту возникновения электрокардиографических изменений во время эпилептических приступов.
2. Определить факторы высокого риска возникновения НРС и проводимости у пациентов с эпилепсией.
3. Оценить клинические характеристики эпилепсии, ответственные за возникновение сочетанных НРС и проводимости во время приступа.
4. Изучить топические характеристики эпилептогенного очага, ответственные за возникновение сочетанных НРС и проводимости.
5. Оценить взаимосвязь приёма противоэпилептических препаратов с НРС и проводимости.

Научная новизна. Впервые в отечественной практике в рамках проспективного исследования с помощью петлевого кардиомонитора показано, что у большинства пациентов с эпилепсией и продолжающимися эпилептическими приступами на фоне приема ПЭП регистрируются изменения на ЭКГ.

Установлено, что пациенты с частыми билатеральными тонико-клоническими и сочетанными (фокальными моторными с аутомоторными автоматизмами и билатерально

тонико-клоническими) приступами находятся в группе высокого риска развития иктальных изменений на ЭКГ.

Показано, что у пациентов с лобно-височной локализацией и двусторонней латерализацией эпилептического очага регистрируются иктальные НРС и проводимости. ИТ регистрируется у пациентов с лобно-височной локализацией, ИБ – с затылочной, ИТ и изменения сегмента ST – с двусторонней латерализацией.

Впервые отмечено, что иктальные изменения на ЭКГ (ИТ, ИБ, ИА, изменения сегмента ST, НЖЭС, ЖЭС, ФП) с большей частотой регистрируются у пациентов на фоне политерапии ПЭП по сравнению с монотерапией.

Практическая значимость. Определены группы больных эпилепсией с высоким риском возникновения НРС и проводимости, нуждающиеся в наблюдении не только невролога, но и кардиолога.

Установлены показания для диагностики иктальных НРС и проводимости у пациентов с эпилепсией с помощью имплантированного кардиомонитора.

Разработан авторский алгоритм выявления НРС и проводимости у пациентов с эпилепсией при помощи подкожного петлевого ЭКГ-регистратора.

Показано, что перед назначением ПЭП пациентам с эпилепсией необходимо дополнительное кардиологическое обследование (ЭКГ, ХМЭКГ и ЭхоКГ) и, при наличии показаний, дальнейший динамический контроль кардиолога.

Внедрение. Результаты исследования внедрены в научно-практическую работу отдела нарушений сердечного ритма и проводимости ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России.

Апробация диссертации состоялась 24 мая 2019 года на заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, в том числе 3 статьи в журналах, входящих в перечень ВАК, 1 статья в зарубежном научном журнале и 1 патент. Результаты исследования представлены на съезде Всероссийского научного общества аритмологов (Москва, 2017); Научно-практической конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье население России» (Москва, 2018); Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2018); II Санкт-Петербургском аритмологическом форуме (Санкт-Петербург, 2018); European heart rhythm association (Барселона, 2018); International epilepsy congress (Вена, 2018).

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 108 страницах машинописного текста и, состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендации, клинических примеров и списка использованной литературы. Библиографический указатель включает 133 ссылок (9 отечественных и 124 зарубежных источника). Работа иллюстрирована 15 таблицами и 32 рисунками.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнялось на базе ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России в сотрудничестве с кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Исследование одобрено Независимым этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России.

Критерии включения:

1. Мужчины и женщины с симптоматической, криптогенной и идиопатической эпилепсией.
2. Возраст от 18 до 60 лет.
3. Пациенты с установленной локализацией и латерализацией эпилептического очага по данным медицинской документаций (МРТ головного мозга, ЭЭГ, ВЭЭМ).
4. Подписанное пациентом добровольное Информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения:

1. Беременность.
2. Ишемическая болезнь сердца.
3. Хроническая сердечная недостаточность II-IV ФК.
4. Неконтролируемая артериальная гипертензия.
5. Верифицированные НРС и проводимости вне эпилептического приступа.
6. Отсутствие установленной локализации и латерализации эпилептического очага по данным медицинской документаций (МРТ головного мозга, ЭЭГ, ВЭЭМ).
7. Грубые когнитивные нарушения.
8. Прием антиаритмических препаратов.

При возникновении в процессе наблюдения любого из состояний, описанных в критериях не включения, и нарушении протокола исследования пациенты исключались из исследования

Исследование состояло из 3 этапов:

1 этап - первичный осмотр больных с эпилепсией, оценка медицинской документации и критериев включения/не включения.

2 этап - госпитализация в ФГБУ "НМИЦ ПМ" Минздрава России для кардиологического обследования, проведения лабораторных исследований, ХМ-ЭКГ, ЭхоКГ и имплантация подкожного кардиомонитора с настройками параметров.

3 этап - амбулаторное наблюдение в течение 12 мес. Во время плановых визитов при сроках наблюдения 3, 6, 9 и 12 мес. осуществляли считывание данных с подкожного кардиомонитора, анализ данных дневника эпилептических приступов (частота и тип приступа, сопоставление данных о развитии приступов с сохраненными записями на кардиомониторе), сбор сведений о противозепилептической терапии (рисунок 1).

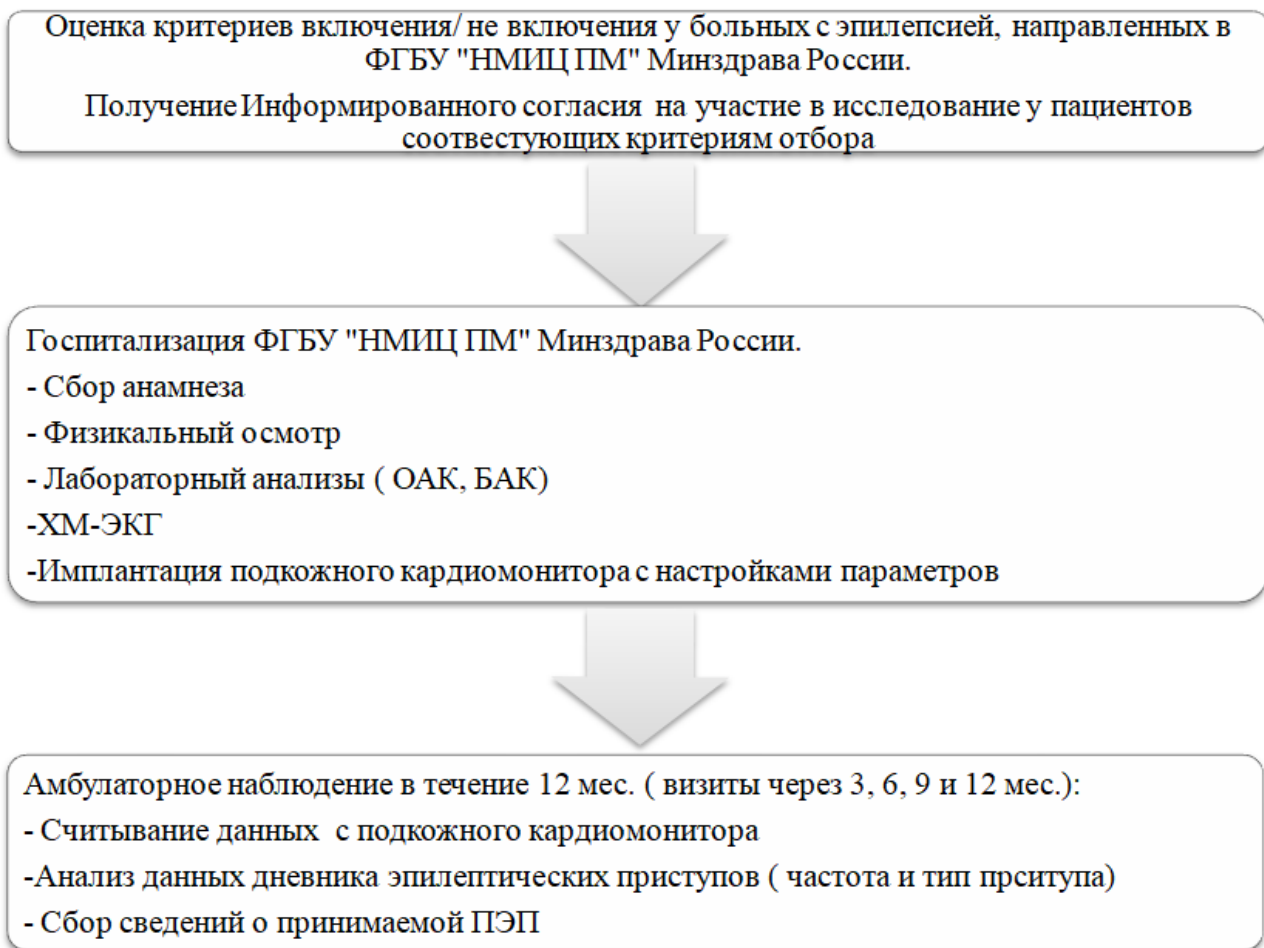


Рис. 1 Дизайн исследования

Имплантация подкожного петлевого кардиомонитора с настройкой параметров

Пациенту под местной анестезией (sol. Lidocaini 0.5% 20мл) выполнялся разрез по передней подмышечной линии слева (рисунок 2А). В подкожной жировой клетчатке формировалось ложе, в которое был имплантирован подкожный петлевой регистратор Reveal XT (рисунок 2Б), Medtronic. Далее проводилось программирование регистратора для детекции аритмий с помощью программатора.



Рис.2 Схематическое изображение зоны имплантации (А) подкожного петлевого регистратора (Б) и наружный активатор - «помощник» (В)

Активация записи подкожного кардиомонитора проводилась двумя способами:

1. Автоматическая активация записи. Кардиомонитор непрерывно записывал ЭКГ и сохранял у себя в памяти НРС и проводимости (ЖТ, БЖТ/ФЖ; брадиаритмии, асистолию, ТП/ФП), в соответствие заданными параметрами.
2. Активация записи пациентом/родственниками с помощью наружного активатора (пульта «помощника») (рисунок 2В) при возникновении эпилептического приступа.

Полученные записи считывали во время плановых амбулаторных приемов и анализировали по критериям верификации изменений на ЭКГ (таблица 1). Все сохраненные эпизоды ЭКГ анализировались кардиологами-аритмологами.

В рамках выполнения настоящего исследования разработан алгоритм активации записи ЭКГ на имплантированном подкожном кардиомониторе с применением пульта «помощника» в зависимости от типа эпилептического приступа (рисунок 3). Данная методика является авторской. Получен патент на изобретение № 2665019 «Способ выявления нарушений ритма и проводимости сердца у пациентов с эпилепсией при помощи имплантированного подкожного петлевого регистратора ЭКГ».

Критерии верификации ЭКГ-изменений

ЭКГ-изменения	Критерии верификации
ИТ	ЧСС более 100 уд/мин
ИБ	ЧСС ≤ 50 уд/мин.
ИА	исчезновением биоэлектрической активности.
АВ-блокада I-III ст.	нарушение проведения по АВ-узлу
СА-блокада I-III ст.	нарушение образования и/или выхода синусового импульса
БНПГ	нарушение проведения импульса по ножкам пучка Гиса, проявляющееся расширением $QRS > 0,12$ сек
Изменение сегмента ST	депрессия/элевация сегмента $ST \geq 0.1$ мВ в отношении изоэлектрической линии
НЖЭС и ЖЭС	преждевременное сокращение предсердий или желудочков
ФП	не регулярный R-R интервал
НЖТ	учащенный регулярный ритм (от 140 до ≥ 220 уд/мин)
ЖТ	ширококомплексная регулярная тахикардия.
АВ-узловой ритм	узкокомплексный регулярный ритм с ЧСС до 60 уд/мин

На рисунке 3 представлен запатентованный алгоритм активации кардиомонитора в зависимости от вида эпилептического приступа.



*при постприступной спутанности сознания вторую активацию по завершении приступа отмечает родственник/опекун пациента

Рис.3 Алгоритм активации записи кардиомонитора в зависимости от вида эпилептического приступа

Статистический анализ. Количественные переменные описывались числом пациентов, средним арифметическим значением (M), стандартным отклонением от среднего арифметического значения, 25-м и 75-м перцентилями, медианой (Me). Качественные переменные описывались относительными частотами (процентами). Различия считались статистически значимыми при уровне ошибки $p < 0,05$. Для количественных переменных проводился тест на нормальность распределения. Для оценки полученных результатов использовали χ^2 -критерий Пирсона (анализ таблиц сопряженности), непарный t-критерий Стьюдента. Для параметров с ненормальным распределением использовали U-критерий Манна-Уитни, критерий Краскела-Уоллиса. Для определения взаимного влияния показателей использовали корреляционный анализ Спирмена. Сравнение групп выполнено с помощью двустороннего z-критерия. Анализ отношения вероятностей в группах сравнения проводился с ОШ, 95%-го ДИ и последующим графическим представлением результатов – forest-plot. Расчет выполнен на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., USA).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование включено 204 пациента, из них 105 (51%) мужчины и 99 (49%) женщины в возрасте от 18 до 60 лет (Me 35 лет). Все пациенты поступили с жалобами на эпилептические приступы. Симптоматическая форма эпилепсия имела у 129 пациентов, криптогенная у 66 и идиопатической у 9. Все пациенты принимали противоэпилептическую терапию: 93 пациента ПЭП из группы вальпроевой кислоты, 70 - карбамазепин, 54 - ламотриджин, 33 - окскарбазепин и 10 - лакосамид. Детальная клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 2.

По данным лабораторных исследований все показатели в пределах нормы. При ЭхоКГ не выявлено нарушений локальной и снижения глобальной сократимости миокарда ЛЖ и нарушений диастолической функции. У 10 (5%) пациентов обнаружены расширение левого предсердия и гипертрофия ЛЖ.

При ХМ-ЭКГ у всех пациентов (n=204) наблюдался синусовый ритм, НРС и проводимости не выявлено, эпизодов элевации и депрессии сегмента ST зарегистрировано не было. Ни у одного из пациентов суточное ХМ-ЭКГ не совпало с эпилептическим приступом.

Клиническая характеристика пациентов (n=204)

Показатель	Значение
Количество пациентов, n	204
Возраст, лет, M±SD	35±10,6
Пол, n (%)	
Мужчины	105 (51%)
Женщины	99 (49%)
Гипертоническая болезнь, n (%)	24 (12%)
I стадия	13 (54%)
II стадия	7 (29%)
III стадия	4 (17%)
Гиперлипидемия, n (%)	20 (10%)
ОНМК/ТИА в анамнезе, n (%)	11 (5%)
Хронический бронхит, n (%)	23 (11%)
Сахарный диабет I и II типа, n (%)	4 (2%)
Гипотиреоз, n (%)	10 (4,9%)
Хронический гастрит/гастродуоденит, n (%)	66 (32%)
Ожирение (ИМТ >30 кг/м ²), n (%)	29(14%)
Форма эпилепсии, n (%)	
Симптоматическая	129 (63%)
Криптогенная	66 (32%)
Идиопатическая	9 (5%)
Противоэпилептическая терапия, n (%)	
Карбамазепин	70 (34%)
Ламотриджин	54 (26%)
Окскарбазепин	33 (16%)
Вальпроевая кислота	93 (45%)
Лакосамид	10 (5%)

Оценка информативности записи ЭКГ в иктальном периоде при автоматической регистрации и с использованием пульта «помощника»

В течение 1 года наблюдения у 204 пациентов получено 3378 записей с имплантированного кардиомонитора, все записи были проанализированы врачами аритмологами (рисунок 4). Анализ записей показал, что при автоматической регистрации было зафиксировано 1702 эпизода длительностью не более 2 мин. Среди них 721 эпизод, сохранённый аппаратом как ЖТ или ФЖ, были признаны артефактами, связанными с судорожным сокращением мускулатуры во время приступа. Зарегистрирован 631 эпизод брадикардии с минимальной ЧСС 38 уд/мин. - в ночное время (во сне). Также

автоматически было сохранено 200 записей, являвшихся артефактами, связанными с потерей детекции кардиомонитором.

В целом, среди 1702 автоматически сохраненных записей ЭКГ только 150 эпизодов совпали с эпилептическими приступами, что составило лишь 8,8% от общего числа автоматически сохраненных записей (рисунок 4).

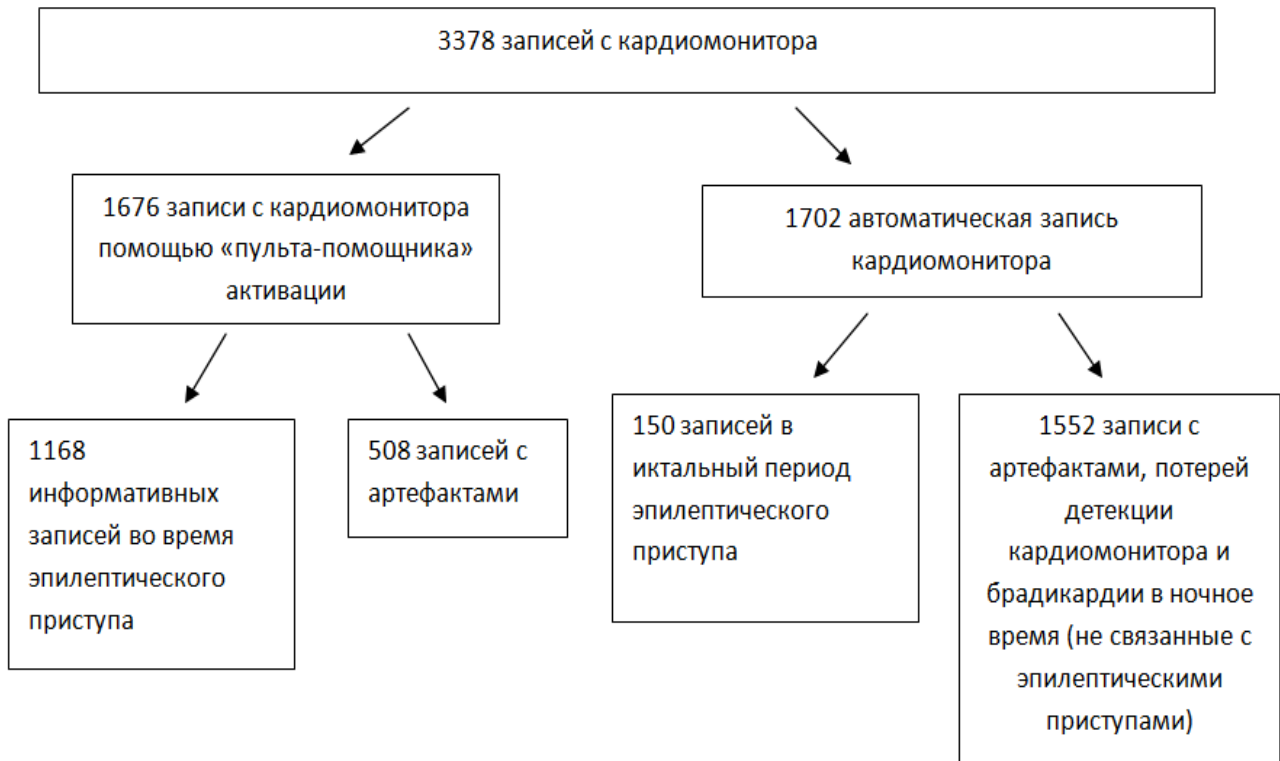


Рис.4 Записи ЭКГ, зафиксированные кардиомонитором в иктальном периоде

При активации кардиомонитором с помощью пульта «помощника» пациентом/родственником было зарегистрировано 1676 записей ЭКГ, длительность сохраненных эпизодов составила 7,5-22,5 мин. (в зависимости от настроек аппарата). В связи с более длительной продолжительностью записи, у пациентов с вторично-генерализованными приступами, помимо артефактов, обусловленных судорогами, были зарегистрированы также и реальные иктальные изменения ЭКГ. Из анализа было исключено 508 записей, которые, со слов пациентов/родственников, отмечены не по алгоритму постановки меток или не совпадали по дате/времени с эпилептическими приступами по данным дневника пациента.

Таким образом, среди 1676 записей ЭКГ, сохраненных пациентом/родственником с помощью пульта «помощника», 1168 эпизодов (69,7%) были зарегистрированы во время эпилептических приступов. Полученные результаты свидетельствуют о гораздо более

высокой информативности метода регистрации записи ЭКГ во время эпилептических приступов с помощью пульта «помощника» по сравнению с автоматической активацией записи ЭКГ.

В данном исследовании впервые продемонстрирована особая значимость правильного выбора времени для активации кардиомонитора в зависимости от вида эпилептического приступа, что позволяет получить наиболее полную информацию о наличии у больного изменений ЭКГ, в том числе жизнеугрожающих аритмий.

Форма и частота иктальных изменений ЭКГ, выявленных с помощью имплантированного кардиомонитора

На протяжении 12-месячного амбулаторного наблюдения изменения ЭКГ в иктальном периоде наблюдались у 134 (66%) пациентов, у 70 (34%) пациентов такие изменения отсутствовали, средний возраст в указанных группах составлял $34,4 \pm 9,9$ лет и $36,7 \pm 11,8$ лет соответственно ($p > 0,05$). На рисунке 5 представлены изменения ЭКГ, зарегистрированные в иктальном периоде. Наиболее часто встречались ИТ - 97% случаев, НЖЭС – 16%, НЖТ – 12% и ИБ – 10% случаев. Изменения сегмента ST во время эпилептических приступов выявлены лишь у 15% больных

Таким образом, выявленные иктальные изменения ЭКГ в значительном большинстве случаев представляли собой НРС и проводимости, в том числе - жизнеугрожающие, и значительно реже - изменения сегмента ST.

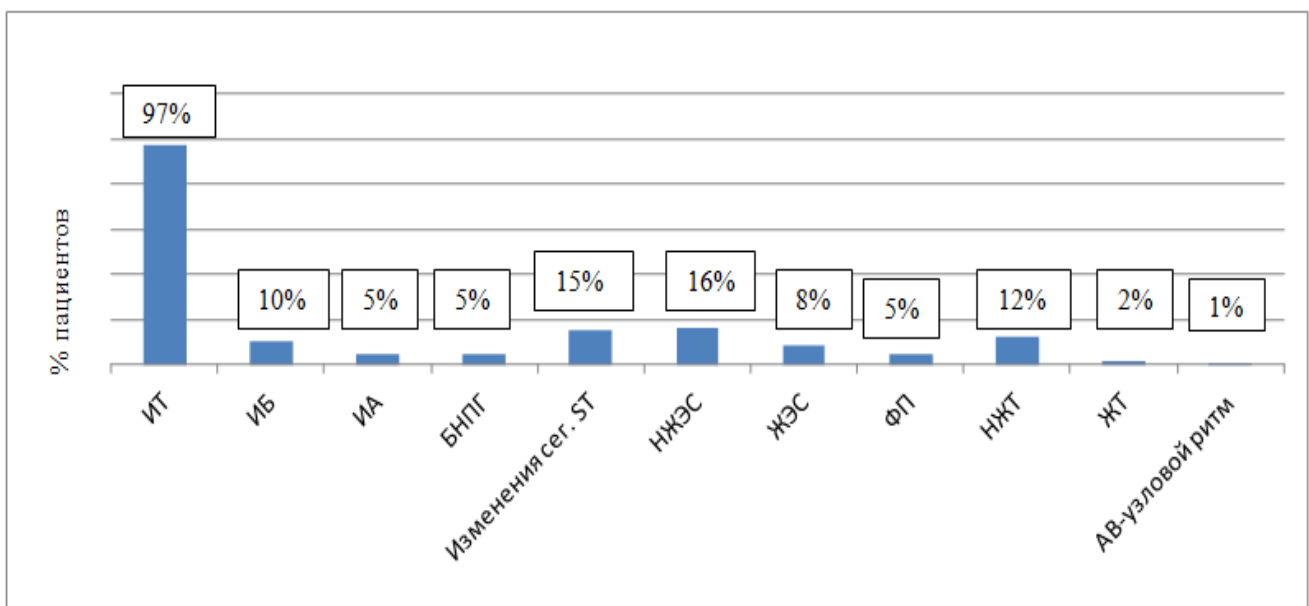


Рис.5 Иктальные изменения ЭКГ у больных с эпилепсией

В процессе наблюдения отмечено, что не каждый эпилептический приступ у одного и того же пациента сопровождался идентичными НРС, проводимости или изменениями сегмента ST. При клинически идентичных эпилептических приступах у одного и того же пациента нередко могли наблюдаться различные ЭКГ-изменения. Кроме того, у ряда пациентов с иктальными изменениями ЭКГ определённая часть идентичных эпилептических приступов не сопровождалась электрокардиологическими нарушениями.

Взаимосвязь иктальных изменений ЭКГ с формой эпилепсии и длительностью заболевания

Обнаружено, что наибольшее количество пациентов из группы с иктальными изменениями на ЭКГ составляли больные с симптоматической эпилепсией - 87 из 134 чел., т.е. 64,9%. Криптогенную форму эпилепсии имели 42 (31,3%) чел., наиболее редкую идиопатическую форму – 5 (3,7%) чел.

У больных с иктальными изменениями ЭКГ длительность заболевания варьировала от 1 года до 35 лет. В большинстве случаев - у 98 (73,1 %) больных длительность заболевания составляла >10 лет, у 30 (22,9%) 3-10 лет, и только у 6 (4,4%) больных <3 лет.

Выявлена статистически значимая связь между иктальными изменениями ЭКГ и длительностью эпилепсии. В частности, больные с длительностью заболевания <3 лет имели достоверно более низкую вероятность наличия таких изменений, чем при более длительном анамнезе эпилепсии (ОШ 0,206; 95% ДИ 0,074-0,568; $p=0,001$) (рисунок 6).

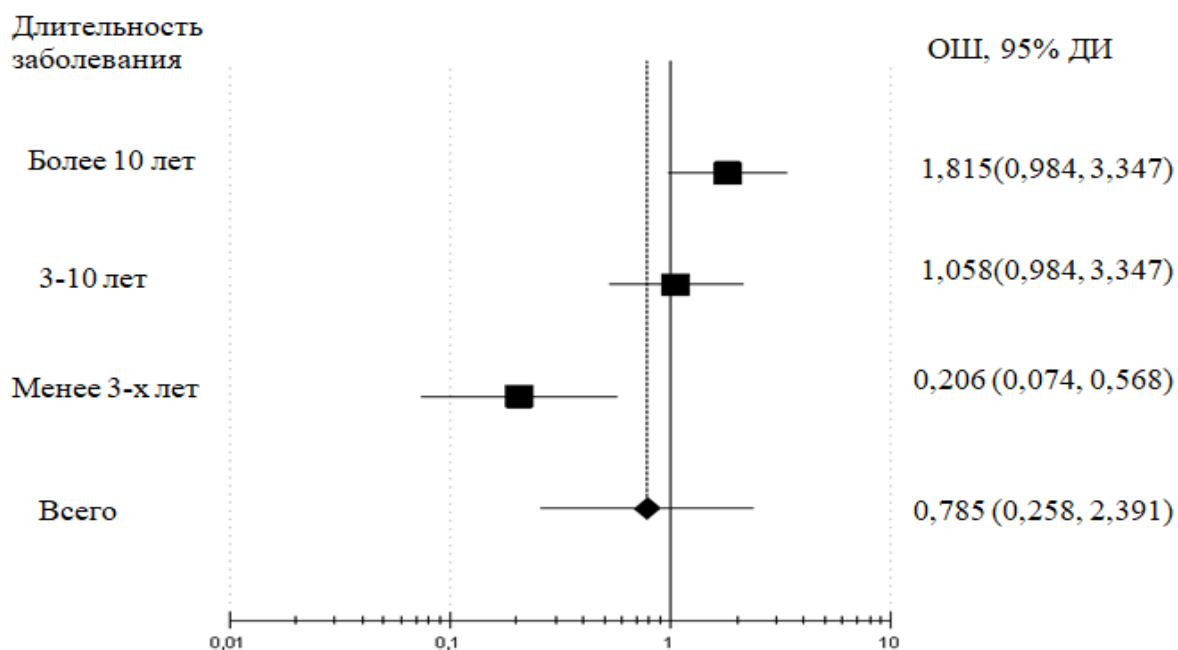


Рис. 6 Связь длительности заболевания с иктальными НРС и проводимости у больных эпилепсией (n=204).

Взаимосвязь формы эпилепсии и частоты приступов с иктальными изменениями на ЭКГ, большую часть из которых составляют НРС и проводимости, в российской популяции изучена впервые, полученные результаты, в целом, согласуются с единичными зарубежными публикациями по данной проблеме. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что пациенты с симптоматической, т.е. наиболее тяжелой формой эпилепсии, находятся в группе риска развития кардиологических осложнений, в частности НРС и проводимости, что обусловлено более длительным труднокурабельным течением заболевания и продолжительной противоэпилептической фармакотерапией, оказывающей негативное влияние на сердце.

Взаимосвязь иктальных изменений ЭКГ с типом и частотой эпилептических приступов

Выявлена статистически достоверная связь иктальных изменений ЭКГ с двумя типами приступов: вторично генерализованными судорожными (билатеральными тонико-клоническими) приступами ($p=0,01$) и сочетанием вторично генерализованных судорожных приступов со сложными парциальными (фокальными моторными с аутомоторными автоматизмами) приступами ($p=0,01$).

Наряду с этим отмечена связь иктальных нарушений ЭКГ с частотой эпилептических приступов: более частые приступы ассоциировались с более высокой вероятностью наличия ЭКГ-изменений. Показано, что при частоте эпилептических приступов 1-7 раз в неделю вероятность иктальных ЭКГ-изменений была в 2 раза выше, чем при более редких приступах (ОШ 2,074; 95% ДИ 1,074-4,004; $p=0,028$).

Отсутствие ЭКГ-изменений ассоциировалось с наименьшей частотой приступов 1-5 раз в год (ОШ 0,251; 95% ДИ 0,089-0,712; $p=0,005$) (рисунок 7).

Таким образом, иктальные изменения ЭКГ, в частности НРС и проводимости, наблюдались, прежде всего, у больных с наиболее тяжелыми по форме (клиническим проявлениям) и с наиболее частыми приступами, что указывает на особую тяжесть эпилепсии. Данная связь может быть обусловлена многократным повторяющимся влиянием приступов эпилепсии на функцию сердца, а также повышенной уязвимостью кардиорегуляторных центров головного мозга у больных с данной неврологической патологией.

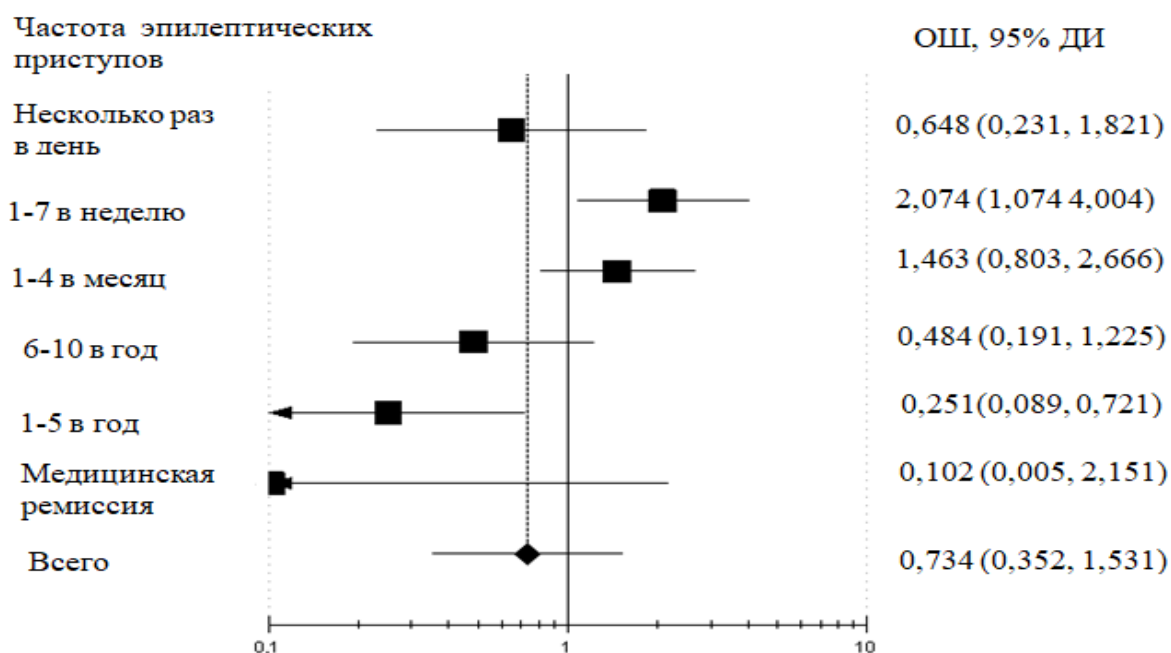


Рис.7 Связь частоты эпилептических приступов с иктальными НРС и проводимости (n=204)

Связь локализации и латерализации эпилептического очага с иктальными изменениями ЭКГ

Анализ данных клиничко-электроэнцефалографического и нейровизуализационного обследования пациентов (клиническая характеристика приступов, ЭЭГ, ВЭЭМ, МРТ головного мозга) показал, что наиболее часто эпилептический очаг имеет лобно-височную, височную и лобную локализацию, реже всего имеется теменная и затылочная локализация эпилептического очага (рисунок 8).

Выявлена статистически значимая связь иктальных изменений ЭКГ с локализации эпилептического очага в лобной ($p=0,03$) и лобно-височной долях ($p=0,01$). У пациентов с лобно-височной локализацией очага вероятность иктальных изменений на ЭКГ была в 2,3 раза выше, чем при другой локализации эпилептического очага (ОШ 2,308; 95% ДИ 1,211-4,398; $p=0,01$) (рисунок 9).

Лобно-височная локализация эпилептического очага была статистически значимо связана с наличием ИТ ($p=0,006$), затылочная - с ИБ ($p=0,02$).

Изменения конечной части желудочкового комплекса, в частности, депрессия сегмента ST, чаще всего регистрировались при височной локализации эпилептического очага - у 42,1% больных. Вместе с тем, по данным зарубежных источников указанные

изменения ЭКГ ассоциируются не только с височной, то и с лобной локализацией очага, что требует дальнейшего изучения.

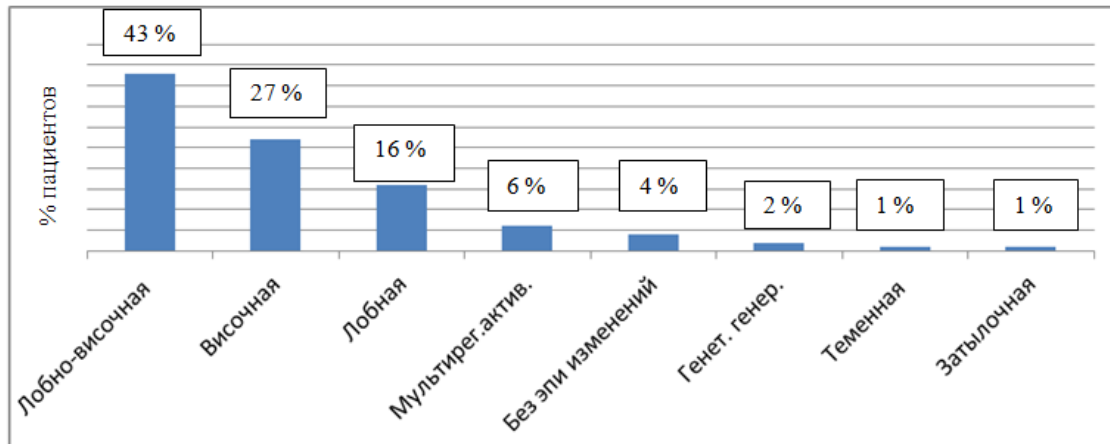


Рис.8 Локализация эпилептического очага у пациентов с ЭКГ-изменениями в иктальном периоде

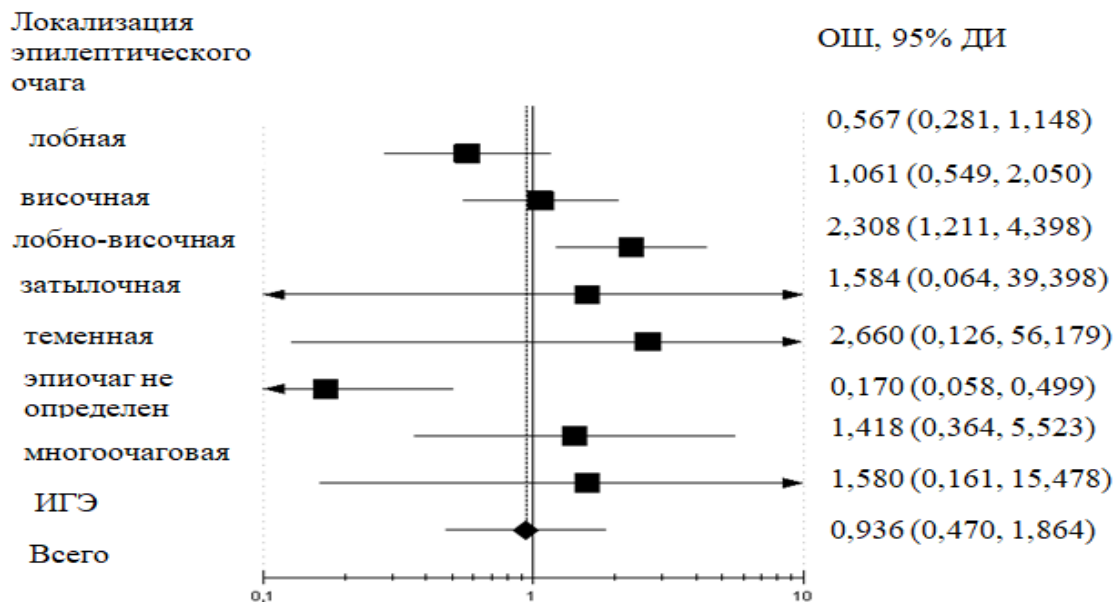


Рис. 9 Связь локализации эпилептического очага с иктальными НРС и проводимости (n=204). Примечание: ИГЭ – идиопатическая генерализованная эпилепсия

В обследованной группе больных левосторонняя латерализация эпилептического очага наблюдалась в 34,8%, правосторонняя – 28,9%, двухсторонняя – 19,6%, у 16,7% больных латерализация не установлена.

Пациенты с иктальными изменениями ЭКГ имели более высокую вероятность двухсторонней латерализации очага (ОШ 3,627; 95 % ДИ 1,441-9,126; $p=0,004$). Также

выявлена статистически значимая связь двусторонней латерализации эпилептического очага с наличием ИТ ($p=0,005$) и изменениями сегмента ST ($p=0,004$).

Взаимосвязь комплекса иктальных изменений ЭКГ - НРС, проводимости, а также изменений сегмента ST с определенными формами локализации и латерализации эпилептического очага исследована впервые. Полученные данные позволяют определить группы больных эпилепсией, наиболее уязвимые с точки зрения возможности развития данных нарушений и требующих особого внимания кардиологов-аритмологов.

Противоэпилептическая терапия у пациентов с иктальными изменениями ЭКГ

Согласно клиническим рекомендациям, опубликованным National Institute for Health and Care Excellence (NICE, 2018) и The International League Against Epilepsy (ILAE, 2017) схема применяемой ПЭП зависит от формы эпилепсии и типа эпилептического приступа. К препаратам первой линии относятся, в частности, карбамазепин, окскарбазепин и ламотриджин, вызывающие блокаду натриевых каналов, что может ухудшать работу сердца. Нередко больному требуется назначение комбинации противоэпилептических препаратов.

Среди больных, получающих монотерапию, иктальные НРС и проводимости встречались в 53,7% случаев, на фоне политерапии ПЭП достоверно чаще – в 71,5% случаев ($p < 0,05$).

Частота приёма различных противоэпилептических препаратов представлена на рисунке 10. Наиболее часто были назначены препараты вальпроевой кислоты, карбамазепин и ламотриджин, реже всего – лакосамид.

В настоящее время известна связь приёма карбамазепина с ИТ, возникающей при передозировке препарата, преимущественно у больных эпилепсией молодого возраста без сердечно-сосудистой патологии. В данном исследовании указанный препарат принимало большинство пациентов с наличием ИТ - 53,9%, однако, статистически достоверной зависимости не выявлено ($p > 0,05$).

Вместе с тем, обнаружена достоверная связь приёма карбамазепина с изменениями автоматизма сердца - СА-блокадой и АВ-блокадой ($p=0,01$). Развитие указанных нарушений может быть обусловлено с блокадой натриевых каналов, лежащей в основе терапевтического эффекта препарата, и уменьшением 4-й фазы деполяризации, что потенциально способно влиять на автоматизм кардиомиоцитов, в том числе угнетать

активность атриовентрикулярного узла и вызывать брадикардию вплоть до развития полной блокады.

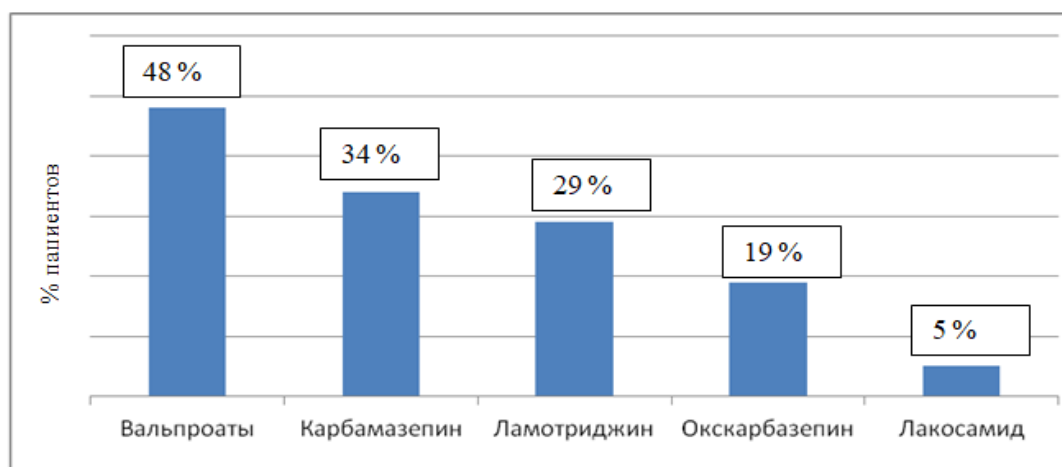


Рис.10 АЭП, принимаемые пациентами с иктальными изменениями ЭКГ

В обследованной группе больных приём карбамазепина ассоциировался также с наличием иктальных изменений сегмента ST на ЭКГ ($p=0,013$). Клиническое значение данного феномена у больных эпилепсией окончательно не установлено, однако возможная связь с ишемией миокарда, как потенциальным механизмом внезапной смерти во время приступа, требует тщательного изучения.

В настоящем исследовании не подтверждено описанное в литературе негативное влияние ламотриджина на сердечный ритм и проводимость. В частности, не выявлено связи приёма этого препарата с такими нарушениями ритма и проводимости, как ИБ, ИА и ИТ. При данных формах аритмии ламотриджин принимали 15,3%, 33,3% и 26,9% больных соответственно, что не отличалось от частоты приёма других препаратов ($p>0,05$).

Выявлена положительная связь между приёмом окскарбазепина с наличием ИТ ($p=0,04$), а также с БНПГ, которая на фоне данного препарата наблюдалась в 71,4% случаев - достоверно чаще, чем на других препаратах ($p=0,005$).

Не выявлено связи иктальных изменений ЭКГ с приёмом лакосамида, что, возможно, обусловлено малой численностью группы больных ($n=6$), принимающих этот достаточно новый препарат.

В литературе описаны случаи развития ишемических изменений сегмента ST на ЭКГ во время эпилептического приступа преимущественно у молодых пациентов, принимающих препараты группы вальпроевой кислоты. В данном исследовании также было отмечено, что пациенты с иктальными изменениями сегмента ST принимали

вальпроаты в 32,6% случаев - чаще, чем препараты других групп, однако, статистически не достоверно ($p > 0,05$). Не наблюдалось также связи приёма вальпроатов с иктальными НРС и проводимости: ИТ, ИБ, ИА, НЖЭС, ЖЭС, ФП ($p > 0,05$).

Высокая частота НРС, проводимости и изменений сегмента ST при приёме ряда ПЭП, в частности карбамазепина и окскарбазепина, указывает на необходимость проведения перед планируемой противэпилептической терапией тщательного кардиологического обследования, в частности, оценку ЭКГ во время приступа - для выбора оптимальной тактики ведения пациентов. Больные с выявленными иктальными изменениями ЭКГ, и в первую очередь НРС и проводимости, должны находиться под динамическим наблюдением не только неврологов, но и кардиологов, аритмологов.

ВЫВОДЫ

1. У 66% пациентов (134 пациента из 204) с эпилепсией и с продолжающимися приступами на фоне противэпилептической терапии регистрируются нарушения ритма и проводимости сердца во время эпилептических приступов.
2. Факторами высокого риска развития иктальных нарушений ритма и проводимости сердца являются частые приступы эпилепсии (1-7 раз в неделю) (ОШ 2,074; 95% ДИ 1,074-4,004; $p=0,028$).
3. Пациенты с билатеральными тонико-клоническими (вторично генерализованными судорожными; $p=0,01$), а также с сочетанными фокальными моторными с аутомоторными автоматизмами (сложно парциальными) и билатерально тонико-клоническими (вторично генерализованными судорожными) приступами ($p=0,01$) находятся в зоне риска развития иктальных электрокардиографических изменений.
4. Изменения на электрокардиограмме (нарушения ритма и проводимости сердца, изменения сегмента ST) во время эпилептических приступов чаще регистрируются у пациентов с лобно-височной (ОШ 2,308; 95% ДИ 1,211-4,398; $p=0,01$) локализацией, и двусторонней (ОШ 3,627; 95 % ДИ 1,441-9,126; $p=0,004$) латерализацией эпилептогенного очага.
5. Иктальная тахикардия чаще ассоциируется с лобно-височной локализацией эпилептического очага ($p=0,006$), иктальная брадикардия - с затылочной локализацией очага ($p=0,02$); иктальная тахикардия и изменения сегмента ST - с двусторонней латерализацией ($p=0,005$ и $p=0,004$, соответственно).

6. Нарушения ритма и проводимости сердца достоверно чаще встречаются на фоне политерапии антиэпилептическими препаратами различных классов ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В группу высокого риска возникновения нарушений ритма и проводимости сердца входят пациенты с частыми приступами эпилепсии и билатеральными тонико-клоническими и сочетанными приступами.

Больные эпилепсией из группы высокого риска возникновения нарушений ритма и проводимости сердца нуждаются в консультации и наблюдении врача-кардиолога для своевременной диагностики данных нарушений.

Имплантация подкожного петлевого электрокардиографического регистратора в сочетании с авторским алгоритмом постановки меток на имплантированном кардиомониторе дает возможность с высокой долей вероятности диагностировать все виды икctalных нарушений ритма и проводимости сердца.

До назначения противоэпилептических препаратов пациентам с эпилепсией, особенно при использовании режима политерапии, необходимо проведение дополнительного кардиологического обследования (электрокардиограмма, холтеровское мониторирование электрокардиограммы, эхокардиография) с последующим динамическим контролем кардиолога.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК и международную базу цитирования Scopus

1. Рублева Ю.В., **Терян Р.А.**, Савенков А.А., Соломатин Ю.В., Олейникова О.М., Теплышева А.М., Миронов М.Б., Красильщикова Т.М., Бурд С.Г. Клинико-нейрофизиологические и нейровизуализационные характеристики взрослых пациентов с фокальной эпилепсией с нарушением сердечного ритма и проводимости в икctalном периоде // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2018.Т.10. №1. С. 14-24. Doi:10.17749/2077-8333.2018.10.1.014-024.
2. Рублева Ю.В., Сердюк С.Е., **Терян Р.А.**, Давтян К.В., Бурд С.Г., Драпкина О.М. Нарушения ритма и проводимости сердца у больных эпилепсией в икctalном периоде: частота возникновения, предикторы развития// Российский кардиологический журнал. 2018.Т.23. № 7.С. 26-31. Doi:10.15829/1560- 4071-2018-7-26-31.

3. **Терян Р.А.**, Давтян К.В., Сердюк С.Е., Драпкина О.М. Электрокардиографические изменения в иктальный и постиктальный периоды эпилептического приступа // Российский кардиологический журнал. 2018. Т.23. № 7.С. 92-102.
Doi:10.15829/1560-4071-2018-7-92-102.
4. Svetlana Serdyuk, MD, PhD, Karapet Davtyan, MD, PhD, Sergey Burd, MD, PhD, **Rozi Teryan, MD**, Maria Kharlap, MD, PhD, Oksana Drapkina, MD, PhD. A case of sudden unexpected death of a patient with epilepsy: continuous ECG monitoring and autopsy results//Heart Rhythm Case Reports. 2019.Vol 5. No 3.P.138-142 Doi: 10.1016/j.hrcr.2018.11.014.

Патент

5. Гусев Е.И., Бурд С.Г., Давтян К.В., Драпкина О.М., Рождественская Е.С., Рублева Ю.В., Сердюк С.Е., **Терян Р.А.** Способ выявления нарушения ритма и проводимости сердца у пациентов с эпилепсией при помощи имплантированного подкожного петлевого электрокардиографического регистратора. Патент на изобретение № Ru 2 665 019 С1. Бюллетень №24 от 24.08.2017.

Тезисы

6. **Терян Р.А.**, Рождественская Е.С., Сердюк С.Е., Рублева Ю.В., Давтян К.В., Бурд С.Г. Анализ нарушений ритма и проводимости у пациентов с эпилепсией путем долгосрочного подкожного мониторинга ЭКГ // Материалы VII Всероссийского съезда аритмологов. (Москва 1-3 июня 2017г.). С.71.
7. **Терян Р.А.**, Давтян К.В., Сердюк С.Е., Драпкина О.М., Рублева Ю.В., Бурд С.Г. Нарушения ритма и проводимости сердца у пациентов с эпилепсией// Материалы Всероссийской научно-практической конференция «Неинфекционные заболевания и здоровье население России». (Москва 17-19 мая 2018г). Профилактическая медицина. 2018. Т.21. №2-2. С.22.
8. **Терян Р.А.**, Давтян К.В., Сердюк С.Е., Драпкина О.М., Рублева Ю.В., Бурд С.Г. Синусовая тахикардия у пациентов с эпилепсией во время и после эпилептического приступа // Материалы Российского национального конгресса кардиологов 2018 с международным участием (Москва 25-28 сентября 2018г.). С.276.
9. **Терян Р.А.**, Давтян К.В., Сердюк С.Е., Рублева Ю.В., Бурд С.Г. Частота возникновений синусовых брадикардий у пациентов с эпилепсией во время

приступов // Тезисы II Санкт-Петербургского аритмологического форума (7-9 июня 2018г.) Трансляционная медицина. 2018; С.90.

10. Serdiuk S.E., Davtyan K.V., Burd S.G., **Teryan R.A.**, Rubleva Y.V., Mareev Y.V. Could heart rhythm disturbance be a reason of sudden death in epilepsy? // Abstracts EHRA (Barcelona, 18-20 March 2018). EP Europace 2018.Vol 20. №S1. C.i79. P.421.
11. Rubleva Y., Serdyuk S., Davtyan K., **Teryan R.**, Burd S. The Impact of Epileptic Seizures on The Heart Rhythm // Abstracts Epilepsia. 13th European congress on epileptology (Vienna, 26-30 august 2018). T. 59. №S3. P.182-183.