

Журавлёв Дмитрий Викторович

**ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ
У ПАЦИЕНТОВ С ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ**

14.01.11 – нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Москва 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель

доктор медицинских наук

Лебедева Анна Валерьяновна

Научный консультант

кандидат биологических наук

Лебедева Марина Андреевна

Официальные оппоненты

доктор медицинских наук, профессор

Кузенкова Людмила Михайловна

Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Центр детской психоневрологии, начальник центра

доктор медицинских наук, доцент

Милованова Ольга Андреевна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра неврологии детского возраста, профессор кафедры

Ведущая организация

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится « » _____ 2020 года в 14:00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.072.09 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; и на сайте: <http://rsmu.ru>

Автореферат разослан « » _____ 2020 года.

Учёный секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

А.Н. Боголепова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Эпилепсия – заболевание, представленное определённой, хорошо документированной этиологией, характеризующееся в качестве основного проявления повторными эпилептическими припадками, не являющимися непосредственным проявлением острой патологии мозга (Карлов В.А., 2010). По приблизительным оценкам в мире насчитывается более 65 миллионов больных эпилепсией (Thurman D.J., 2011). Эпилепсия занимает третье место среди неврологических заболеваний в оценке мирового бремени болезней (GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, 2016). У 20-40% пациентов с эпилепсией присутствует фармакорезистентность, под которой понимается неэффективность двух и более проводимых надлежащим образом схем медикаментозной терапии с использованием правильно подобранных и хорошо переносимых препаратов (Callaghan B., 2011, Kwan P., 2011).

В более широком смысле под эпилепсией понимают болезнь мозга, характеризующуюся стойкой предрасположенностью к возникновению эпилептических приступов, а также нейробиологическими, когнитивными, психологическими, социальными и экономическими последствиями (Fisher R.S., 2005, 2014). Наличие продолжающихся приступов и патологических коморбидных состояний ухудшает качество жизни пациентов (Devinsky O., 2018). В рамках современных тенденций наряду с проблемой достижения контроля над приступами всё больше внимания уделяется проблеме коморбидных расстройств при эпилепсии – как соматических, так и психоневрологических, которые могут значимо влиять на тактику ведения пациентов, а также на оценку социально-экономического бремени данного заболевания (Gaitatzis A., 2012, Guekht A., 2017). Вегетативные нарушения являются, по всей видимости, непосредственным патогенетическим компонентом эпилепсии, а также важным аспектом проблемы коморбидности данной категории пациентов (Lotufo P.A., 2012).

Вегетативная дисфункция представляет собой различные варианты нарушения вегетативной регуляции, которые могут проявляться в виде вегетативной недостаточности или же не иметь клинических симптомов и выявляться только

при помощи инструментальных методов обследования. Вегетативная дисфункция считается независимым предиктором развития различных соматических и неврологических расстройств, таких как метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет II типа, хроническая обструктивная болезнь лёгких, деменция, а также предиктором преждевременной смерти (Anang J.B.M., 2014, Licht C.M.M., 2013, Thayer J.F., 2010, Zafrir B., 2016, Ricci F., 2018, Wulsin L.R., 2015). Многие из этих патологических состояний, занимают весомые позиции в структуре коморбидности при эпилепсии (Ридер Ф.К., 2016, Bardai A., 2012, Novy J., 2017, Selassie A.W., 2014), что отражает взаимосвязь вегетативной дисфункции, эпилепсии и коморбидных расстройств. Однако точные патофизиологические механизмы остаются предметом изучения.

Степень разработанности темы исследования. Большое количество публикаций посвящено иктальным вегетативным нарушениям у пациентов с эпилепсией (Рублёва Ю.В., 2018, Lende M. van der, 2016, Vilella L., 2019), при этом есть сведения о наличии вегетативной дисфункции и в интериктальный период, патогенез которой остаётся неясен и требует дальнейшего изучения (Lotufo P.A., 2012). Большинство авторов включали в исследование пациентов только с одной формой эпилепсии (Dütsch M., 2006, Harnod T., 2009, Ronkainen E., 2005) или не проводили разделение пациентов по форме заболевания (Evrengül H., 2005, Persson H., 2007). Нам не удалось найти исчерпывающие публикации, посвященные сравнению интериктальных нарушений вегетативной регуляции сердечно-сосудистых функций у пациентов с разными формами эпилепсии. Также недостаточно освещённой остаётся тема связи вегетативной дисфункции у больных эпилепсией с часто присутствующими у данной категории пациентов коморбидными расстройствами, такими как повышение уровней тревоги, депрессии и снижения качества сна.

Более того, в большинстве работ вегетативная регуляция сердечно-сосудистой системы оценивалась исключительно с помощью анализа вариабельности сердечного ритма, дающего представление преимущественно о смешанной – симпатической и парасимпатической – активности. Лишь в единичных исследованиях авторы использовали методы анализа вариабельности

артериального давления, позволяющего оценить непосредственно симпатическую активность, и расчёт чувствительности барорефлекса, предоставляющие ценную информацию о состоянии вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы (Dütsch M., 2006, Lacey N., 2018).

Таким образом, комплексное исследование вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы у пациентов с эпилепсией в интериктальный период с использованием ряда комплементарных методов обследования и учётом клинических особенностей заболевания является перспективной научной задачей.

Цель исследования. Целью исследования является оценка состояния вегетативной нервной системы (ВНС) у взрослых пациентов с эпилепсией в интериктальный период с учётом характера течения и клинических особенностей болезни.

Задачи исследования

1. Оценить характер и выраженность вегетативных нарушений у пациентов с эпилепсией.
2. Оценить связь между отклонениями вегетативной регуляции и уровнями тревоги, депрессии, качества сна у пациентов с эпилепсией.
3. Провести анализ возможной связи показателей вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы с типами приступов, формой эпилепсии и локализацией эпилептогенного очага (для пациентов с фокальной формой болезни).
4. Провести анализ возможной связи вегетативных параметров с длительностью заболевания и частотой эпилептических приступов.
5. Оценить различия вегетативных нарушений у больных эпилепсией с наличием и отсутствием лекарственной резистентности.
6. Оценить различия показателей автономного контроля сердечно-сосудистой системы у пациентов с эпилепсией, принимающих разное число и разные группы противосудорожных препаратов.

Научная новизна. Впервые проведена оценка состояния автономной регуляции сердечно-сосудистой системы у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией с помощью измерения чувствительности спонтанного и

индуцированного артериального барорефлекса, а также спектрального анализа variability артериального давления. Впервые проведена оценка частоты встречаемости симптомов вегетативной недостаточности в интериктальный период у пациентов с эпилепсией. Определены наиболее значимые факторы, связанные с вегетативной дисфункцией у пациентов с различным течением эпилепсии. Впервые проведён анализ особенностей состояния ВНС в зависимости от качества сна и уровней тревоги и депрессии у пациентов с эпилепсией.

Практическая значимость работы. На основании полученных данных выявлены категории больных эпилепсией с высоким риском вегетативной дисфункции и риском развития сердечно-сосудистой патологии, что даёт возможность своевременного направления их на исследование вегетативной регуляции и дополнительные диагностические мероприятия, а также коррекции тактики ведения данных пациентов с целью минимизации риска развития вегетативных нарушений.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Характер и выраженность нарушений вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы в интериктальный период у пациентов с эпилепсией зависит от формы заболевания.
2. У больных фокальной эпилепсией с поражением структур лимбической системы тяжесть вегетативной дисфункции связана с длительностью заболевания.
3. Пациенты с фармакорезистентным течением эпилепсии имеют наиболее выраженное снижение парасимпатической регуляции сердечно-сосудистой системы.

Степень достоверности результатов исследования. Достоверность исследования обусловлена адекватным дизайном работы, строгими критериями включения и исключения из исследования, достаточным объёмом выборки обследуемых лиц, объективными методами исследования, соответствующими поставленным задачам, корректными методами статистической обработки полученных данных. Сформулированные в диссертации выводы, положения и

рекомендации аргументированы и логически обоснованы с помощью системного анализа результатов выполненного исследования.

Внедрение в практику. Результаты данного исследования внедрены в практическую работу профильных отделений Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева» Департамента здравоохранения Москвы (НПЦ им. Соловьева), а также в практическую работу и учебный процесс кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (РНИМУ им. Н.И. Пирогова).

Методология и методы исследования.

Работа выполнена с соблюдением принципов доказательной медицины в дизайне одномоментного обсервационного исследования с использованием клинических, лабораторных (клинический, биохимический анализы крови), нейровизуализационных (МРТ), электрофизиологических (ЭЭГ, ЭКГ), фотоплетизмографических (неинвазивная продолженная регистрация АД) и ультразвуковой спирометрической методик неврологического обследования пациентов с различными формами эпилепсии.

Апробация работы.

Основные результаты исследования доложены и обсуждены на научно-практических конференциях «Персонализированное лечение неврологических заболеваний» (Москва, 2017 и 2018 гг) и на международных конгрессах «4th Congress of the European Academy of Neurology» (Лиссабон, 2018), «Нейрореабилитация-2019» (Москва, 2019), «XI Всероссийский съезд неврологов» (Санкт-Петербург, 2019). Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, протокол заседания № 46 от 22.10.19.

Личный вклад автора. Автор составил дизайн исследования, самостоятельно проводил клиническое неврологическое обследование и инструментальное исследование состояния ВНС пациентов с эпилепсией, провёл статистический анализ полученных данных и данных проведённых лабораторных, нейровизуализационных и нейрофизиологических исследований, описал результаты и сформулировал выводы научной работы.

Публикации по теме диссертации.

По теме исследования опубликовано всего 5 печатных работ, из них 2 – в отечественных изданиях, включённых в учреждённый ВАК «Перечень периодических изданий», 1 в отечественном и 1 в зарубежном изданиях, индексируемых в Scopus, 1 – в зарубежном издании, индексируемом в PubMed.

Объём и структура диссертации.

Диссертация изложена на 135 страницах печатного текста, включает введение, обзор литературы, описание материала и методов исследования, описание результатов исследования, выводы, практические рекомендации, список литературы, приложения. С целью иллюстрации в диссертации приведены 16 таблиц и 31 рисунок. Список литературы содержит 295 библиографических источника, из которых 19 отечественных и 276 зарубежных публикаций.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом РНИМУ им. Н.И. Пирогова до начала отбора пациентов (протокол заседания № 161 от 30.01.17). Дизайн работы предполагал проведение одномоментного обсервационного исследования. Отбор участников осуществлялся на базе кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова из числа пациентов Научно-практического психоневрологического центра им. З.П. Соловьева в период с 2017 по 2019 год. В исследование включались пациенты в возрасте от 18 до 50 лет с установленным диагнозом эпилепсии в соответствии с критериями Международной противоэпилептической лиги от 2014 года (Fisher R.S., 2014), подписавшие информированное согласие. Из исследования исключались пациенты с клинически выраженными заболеваниями сердечно-сосудистой, эндокринной и

дыхательной систем, а также сопутствующими заболеваниями нервной системы и психической сферы, перенесшие оперативное вмешательство на головном мозге, имевшие анамнестические данные о хронической экзогенной интоксикации, а также принимавшие лекарственные средства, способные значительно влиять на вегетативную регуляцию (например, трициклические антидепрессанты, нейрорептины, бета-адреноблокаторы), за исключением противоэпилептических препаратов.

Обследование пациентов состояло из нескольких этапов и включало в себя: консультацию невролога-эпилептолога, неврологический осмотр по общепринятой методике (Гусев Е.И., 2009), консультацию врача-психиатра, тестирование по шкале депрессии Бека (BDI) (Beck A.T., 1961) и шкалам личностной (STAIp) и ситуативной тревоги Спилбергера (STAIс) (Spielberger C.D., 2010), заполнение питтсбургского опросника качества сна (PSQI) (Buysse D.J., 1989), опросник на выявление вегетативных нарушений А.М. Вейна (Вейн А.М., 2003), комбинированной шкалы вегетативных симптомов COMPASS-31 (Sletten D.M., 2012), анализ крови клинический и биохимический, магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга на аппарате с мощностью магнитного поля 1,5 Тл в объёме эпилептопротокола, электроэнцефалографию (ЭЭГ) и видео-ЭЭГ-мониторинг с расположением электродов по стандартной международной системе «10-20», исследование функциональной активности ВНС.

Материал и методы исследования

Исследование вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы проводилось на аппарате «спироартериокардиоритмограф» (САКР, производство «Интокс», Санкт-Петербург, регистрационное удостоверение Комитета по новой медицинской технике Минздрава РФ № 29/03020703/5869-04 от 29 января 2004 г.). На пациенте размещались: три электрода на верхних конечностях для регистрации электрокардиограммы (ЭКГ, I стандартное отведение по Эйнтховену и заземление), пальцевая манжета с фотоплетизмографическим датчиком на средней фаланге III пальца левой руки с целью неинвазивного непрерывного измерения артериального давления (АД) методом разгруженной артерии Пенъяза,

плечевая манжета на правой руке с целью измерения АД по Короткову, лицевая маска с ультразвуковым спирометрическим датчиком с целью регистрации спирограммы. Исследование включало в себя синхронную регистрацию ЭКГ, АД и спирометрии в покое, а также проведение отдельных кардиоваскулярных проб по методике D.Ewing (Панкова Н.Б., 2003, Ewing D.J., 1985). Между пробами пациент находился в горизонтальном положении в течение минимум 10 минут с целью стабилизации гемодинамических показателей. Протокол исследования состоял из следующих этапов: запись ЭКГ и АД в течение 5 минут в покое в клиностатическом (горизонтальном) положении; запись ЭКГ, АД и спирограммы в течение 75 секунд в покое в клиностатическом положении; проба с метрономным дыханием (под счёт с частотой 6 дыхательных циклов в минуту) в течение 75 секунд; активная ортостатическая проба (время нахождения в вертикальном положении 7 минут).

Анализ проведённых записей проводился с помощью программного обеспечения САКР и включал в себя (Таблица 1): анализ variability сердечного ритма (BCP) во временной и частотной областях; анализ variability систолического АД в частотной области (Parati G., 1995); расчёт чувствительности артериального барорефлекса (БРС), определяемой как усреднённое значение ряда отношений однонаправленных изменений кардиоинтервалограммы (RR, мсек) и АД на отрезке анализируемой записи и измеряемой в мсек/mmHg (в покое барорефлекс обозначался как спонтанный, при проведении кардиоваскулярных проб – как индуцированный) (Parati G., 2005); расчёт индекса выдоха:вдоха (E:I, expiration:inspiration), определяемого как отношение максимального RR интервала к минимальному RR интервалу за 75 секунд метрономного дыхания (Ewing D.J., 1985); расчёт индекса 30:15 в течение первой минуты после активной вертикализации: отношение минимальной ЧСС (обычно наблюдаемой около 30-го RR-интервала от начала пробы) к максимальной ЧСС (обычно наблюдаемой около 15-го RR-интервала от начала пробы) (Ewing D.J., 1985); расчёт индексов Баевского (Баевский Р.М., 2001).

Анализ variability сердечного ритма проводился в соответствии с международными рекомендациями 1996 года (Task Force of the European Society

of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996).

Спектральный анализ проводился с помощью метода дискретного преобразования Фурье. Общий спектр включал колебания 0- 0,4 Гц, к низкочастотным относились осцилляции 0,04-0,15 Гц, к высокочастотным – 0,15-0,4 Гц.

Таблица 1. Параметры вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы.

	Показатель	Единицы измерения	Описание	Комментарий
Временной анализ ВСР	SDNN	мсек	Среднеквадратическое отклонение нормальных RR-интервалов (standard deviation of normal-to-normal RR intervals)	Отражает общую вегетативную активность
	CV	%	Коэффициент вариации, отношение SDNN к среднему RR	Отражает общую вегетативную активность с учётом ЧСС
	RMSSD	мсек	Квадратный корень разностей между нормальными RR-интервалами (root mean square of successive differences between normal-to-normal intervals)	Отражает парасимпатическую активность
Спектральный анализ ВСР	TP-RRI	мсек ²	Общая спектральная мощность ВСР (total power)	Отражает общую вегетативную активность
	HF-RRI	мсек ²	Мощность высокочастотного компонента спектра (high frequency range), 0,15-0,4 Гц	Отражает преимущественно активность n.vagus, связанную с дыханием
	LF-RRI	мсек ²	Мощность низкочастотного компонента спектра (low frequency range, 0,04-0,15 Гц)	Отражает преимущественно симпатическую активность
	HF _{n.u.}	%	Мощность высокочастотного компонента спектра в нормализованных единицах (normalized units)	Отражает долю высокочастотных колебаний в общем спектре после вычета колебаний очень низкой частоты

Таблица 1. Параметры вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы (продолжение).

	Показатель	Единицы измерения	Описание	Комментарий
Спектральный анализ ВСР	LF _{н.и.}	%	Мощность низко-частотного компонента спектра в нормализованных единицах (normalized units)	Отражает долю низкочастотных колебаний в общем спектре после вычета колебаний очень низкой частоты
	LF/HF		Вегетативный баланс	Используется для косвенной оценки симпатического звена вегетативной регуляции
Спектральный анализ variability систолического АД	LF-BP _{sys}	mmHg ²	Мощность низкочастотного компонента спектра variability систолического АД	Отражает исключительно симпатическую активность
Индексы кардио-васкулярных проб	Индекс выдох:вдох (E:I)		Отношение максимального RR интервала к минимальному при метрономном дыхании	Оба индекса отражают парасимпатическую регуляцию при проведении кардиоваскулярных проб
	Индекс 30:15		Отношение максимального RR интервала к минимальному в переходном периоде ортопробы	
Индексы Баевского	ИВР		Индекс вегетативного равновесия, отношение амплитуд моды к размаху колебаний	Рассчитываются по геометрическим параметрам ВСР. Повышение значений считается отражением симпатической активации в контексте адаптационной реакции
	ПАПР		Показатель адекватности параметров регуляции, отношение амплитуды моды к моде	
	ВПР		Вегетативный показатель ритма, величина, обратная произведению моды на размах колебаний	
	ИН		Индекс напряжения регуляторных систем, отношение амплитуды моды к удвоенному произведению моды и размаха колебаний	

За время проведения исследования были отобраны и обследованы 114 пациентов и 32 здоровых испытуемых. Из анализа были исключены 49 пациентов и 2 здоровых испытуемых по следующим причинам: у 10 пациентов были выявлены нарушения эндокринной системы и/или электролитного баланса, у 3 пациентов были выявлены выраженные нарушения сердечного ритма, у 3 пациентов диагноз эпилепсии не был подтверждён после проведения дополнительных нейрофизиологических обследований, у 4 пациентов имели место нарушения протокола обследования ВНС, у 29 пациентов не удалось получить объективные данные, позволяющие установить точную форму эпилепсии, у 1 здорового испытуемого выявлено наличие синкопальных состояний, у 1 здорового испытуемого выявлено наличие эпилептиформной активности на ЭЭГ. Таким образом, **в статистический анализ были включены 65 пациентов с эпилепсией и 30 здоровых испытуемых**. Группы значимо не различались по половому составу, возрасту и антропометрическим данным (Таблица 2).

Статистический анализ проводился с помощью программы IBM SPSS Statistics 23. Для проверки гипотезы о нормальности распределения наблюдений использовали критерий Колмогорова-Смирнова. Значения анализируемых параметров представлены в виде медианы с указанием межквартильного интервала (ME[IQR]), в случае нормального распределения наблюдений – в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Для сравнительного анализа двух независимых выборок по частоте встречаемости качественного признака использовали критерий Хи-квадрат Пирсона χ^2 (Chi-square test). Сравнительный анализ по количественным переменным для двух независимых выборок проводили с помощью критерия Манна-Уитни (Mann-Whitney U-test), для большего числа выборок – с помощью критерия Краскала-Уоллиса (Kruskal-Wallis test). Корреляционный анализ проводили с помощью теста ранговой корреляции Спирмена. Критическим уровнем значимости был выбран $p=0,05$ (вероятность ошибочного отклонения нулевой гипотезы менее 5%).

Таблица 2. Демографическая характеристика групп, участвующих в исследовании.

Параметры	Здоровые испытуемые (n=30)	Пациенты с эпилепсией (n=65)
Число мужчин в группе	13 (43,3%)	25 (38,5%)
Возраст (M ± SD, годы)	31,9 ± 7,7	32,7 ± 9,1
Индекс массы тела (M ± SD)	23,67 ± 4	23,85 ± 5,2
Курение (число лиц)	10 (33,3%)	18 (27,7%)

Результаты исследования и их обсуждение

Клиническая характеристика пациентов соответствует классификациям эпилепсии и эпилептических приступов, принятых Международной противоэпилептической лигой в 2017 году (Авакян Г.Н., 2017, Fisher R.S., 2017, Scheffer I.E., 2017). Группа больных эпилепсией включала в себя *45 пациентов с фокальной формой и 20 пациентов с генерализованной формой заболевания.*

Выборка пациентов по основным клиническим характеристикам соответствовала общемировым данным (Devinsky O., 2018). Так, у пациентов встречались все основные типы приступов: фокальные с нарушением сознания (60%) и без такового (55,6%), генерализованные моторные (30%) и немоторные (25%) приступы, у большинства пациентов имели место билатеральные тонико-клонические приступы с фокальным началом (88,9%) или генерализованные тонико-клонические приступы (85%). Структурную этиологию удалось установить у 32 пациентов (71,1%) с фокальной формой эпилепсии, этиология остальных 13 пациентов (28,9%) была классифицирована как неизвестная, что также соответствует современным клиническим данным. В зависимости от локализации структурных изменений по данным МРТ пациенты были разделены на подгруппы: 9 с поражением лобной доли, 22 с поражением височной доли, 1 с поражением теменной доли. Среди пациентов с поражением лобной и височной доли у 18 изменения затрагивали структуры лимбической системы. В подгруппе пациентов с вовлечением лимбической системы у 12 был выявлен склероз гиппокампа (у 8 – левого, у 2 – правого и у 2 – двусторонний), у 2 – фокально-кортикальная дисплазия (поясной извилины и гиппокампа). Среди них

вегетативные приступы наблюдались у 5 пациентов, а лекарственная резистентность – у 8 пациентов. У пациентов с генерализованной эпилепсией не выявлено патологических изменений головного мозга.

Медиана длительности течения заболевания у всех пациентов с эпилепсией составила 144 [72; 276] месяца. Медиана частоты приступов всех типов составила 1,17 [0,16; 4,4] приступов в месяц (в течение последнего года). Пациенты придерживались моно- (50,8%, n=33), дуо- (24,6%, n=16) и политерапии (9,2%, n=6), а 15% (n=10) на момент исследования не получали противозепилептические препараты (ПЭП). Наиболее часто в режиме монотерапии или в составе комплексного медикаментозного лечения пациентам назначались препараты: вальпроевой кислоты (36,9%, n=24), леветирацетам (30,8%, n=20), группы блокаторов натриевых каналов (24,6%, n=16), топирамата (10,8%, n=7). Аналогично данным мировой литературы (Devinsky O., 2018, Kwan P., 2011), более трети пациентов из нашей выборки (36,9%, n=24) удовлетворяли критериям фармакорезистентности (неэффективность как минимум двух адекватно назначенных и хорошо переносимых схем противозепилептической терапии).

Клинически значимой очаговой неврологической симптоматики в интериктальный период у пациентов выявлено не было.

Клинические проявления вегетативной недостаточности у пациентов с эпилепсией. Первоочередным этапом анализа полученных данных стала оценка распространённости среди больных эпилепсией объективных и субъективных клинических признаков вегетативных нарушений, включавших в себя: ортостатическую гипотензию (включая отсроченную и инициальную), постуральную тахикардию, наличие синкопальных состояний и жалобы на непереносимость ортостатической нагрузки, вазомоторные нарушения, секреторные нарушения (снижение или чрезмерное повышение потоотделения, чрезмерная сухость глаз или во рту), расстройства желудочно-кишечного тракта, нарушения мочеиспускания (не связанные со структурной или инфекционной патологией тазовых органов), косвенные признаки нарушения пупилломоторной функции (трудности адаптации к яркому свету, нарушения фокусировки взгляда).

Статистически значимых различий частоты встречаемости данных феноменов между группой всех больных эпилепсией и группой здоровых лиц выявлено не было. У пациентов с фокальной эпилепсией жалобы на нарушения мочеиспускания встречались чаще, чем в группе здоровых испытуемых ($n = 9$ vs 1 , $\chi^2=5,131$, $p=0,024$), однако число пациентов с указанными жалобами недостаточно для формулирования однозначного вывода.

Автономная регуляция сердечно-сосудистой системы у пациентов с эпилепсией. Базовые гемодинамические параметры (ЧСС, АД), частота дыхания (ЧД), а также параметры усреднённого сердечного комплекса (I отведение ЭКГ) значимо не различались между группой пациентов с эпилепсией и группой контроля ($p>0,05$ для всех параметров). При этом, у пациентов с эпилепсией наблюдалось статистически значимое ($p<0,05$ для указанных параметров):

- снижение общей вегетативной регуляции в клино- и ортостатическом положении (SDNN, CV, TP- RRI);
- снижение парасимпатической регуляции в клино- и ортостатическом положении (RMSSD, HF- RRI);
- снижение парасимпатической регуляции при проведении кардиоваскулярных проб (E:I, LF-RRI (метрономное дыхание), 30:15);
- снижение симпатической регуляции в покое в клино- и ортостатическом положении (LF-RRI, LF-BPsys);
- снижение чувствительности артериального барорефлекса.

Наиболее выраженное, тотальное снижение вегетативных параметров было выявлено в группе пациентов с фокальной эпилепсией (Таблица 3). При этом, у пациентов с генерализованной формой эпилепсии сравнительный анализ с 20 сопоставимыми по возрасту, полу, антропометрическим данным, ЧСС и ЧД здоровыми испытуемыми выявил снижение вегетативных параметров (30:15, SDNN, RMSSD, TP-RRI, LF-RRI, $p<0,05$ для всех указанных параметров) только при проведении ортостатической пробы. Таким образом, характер и выраженность вегетативной дисфункции у пациентов с эпилепсией зависят от формы заболевания.

Таблица 3. Клинико-демографические характеристики и параметры вегетативной регуляции у пациентов с фокальной эпилепсией.

Состояние	Параметр	Здоровый контроль (n=30)	Пациенты с фокальной эпилепсией (n=45)	Уровень статистической значимости
	Число мужчин в группе	13 (43,3%)	17 (37,8%)	p=0,631
	Возраст (M ± SD, годы)	31,9 ± 7,7	34,7 ± 8,4	p=0,083
	Индекс массы тела (M ± SD)	23,7 ± 4	25 ± 5,6	p=0,456
Покой лёжа	ЧСС, уд/мин	65,9 [62,5; 72,1]	69 [63,1; 79,1]	p=0,226
	СрАД, mmHg	89 [80,5; 92,4]	90 [85,3; 96,7]	p=0,067
	ЧД, мин ⁻¹	14 [10,4; 16]	15 [12,5; 18]	p=0,073
	SDNN, мсек	51,1 [40,6; 60]	35,6 [25,4; 47,2]	p<0,001
	CV, %	5,7 [4,54; 7,19]	4 [3,18; 4,94]	p<0,001
	RMSSD, мсек	27 [18,4; 49]	18,9 [10,2; 26,1]	p=0,005
	TP-RRI, мсек ²	2289 [1477; 3658]	1169 [600; 1913]	p<0,001
	LF-RRI, мсек ²	775 [371; 1338]	296 [189; 570]	p<0,001
	HF-RRI, мсек ²	688 [468; 1484]	291 [101; 689]	p<0,001
	LF/HF	0,99 [0,6; 1,67]	1,00 [0,59; 2,18]	p=0,701
	LF-BPsys, mmHg ²	8,05 [5,5; 19,2]	3,5 [2,4; 6,2]	p<0,001
	БРС, мсек/mmHg	18,8 [10,8; 24,2]	10,4 [7,3; 18,7]	p=0,006
Метрономное дыхание	Е:І	1,52 [1,43; 1,63]	1,41 [1,22; 1,58]	p=0,029
	БРС, мсек/mmHg	9,4 [6,2; 15,6]	6,05 [4,6; 9,08]	p=0,003
Ортопроба	30:15	1,52 [1,34; 1,68]	1,28 [1,19; 1,41]	p<0,001
	БРС, мсек/mmHg	9,4 [6,2; 15,6]	6,05 [4,6; 9,08]	p=0,003

Связь уровней тревоги, депрессии и качества сна с вегетативными показателями у пациентов с эпилепсией. Анализ заполняемых пациентами опросников и шкал выявил повышенные по сравнению со здоровыми испытуемыми уровни депрессии, личностной и ситуативной тревоги (Таблица 4).

Таблица 4. Результаты психометрического тестирования пациентов с эпилепсией.

Шкалы	Здоровый контроль (n=30)	Пациенты с различными формами эпилепсии (n=65)	Уровень статистической значимости
BDI	4,5 [2; 8]	10 [4,5; 18,5]	p=0,001
STAIp	29 [24; 46]	43 [27; 52]	p=0,021
STAI _s	28,5 [22,3; 41,3]	43 [28; 48]	p=0,005

С целью исключения значимого влияния указанных факторов на результаты оценки вегетативной регуляции, мы провели сравнение следующих подгрупп пациентов:

- без депрессии ($BDI < 10$, n=32) и с признаками депрессии ($BDI \geq 10$, n=33);
- с низким и умеренным уровнем личностной тревожности ($STAI_p < 45$, n=35) и с высоким уровнем личностной тревожности ($STAI_p \geq 45$, n=30);
- с низким и умеренным уровнем ситуативной тревоги ($STAI_s < 45$, n=40) и с высоким уровнем ситуативной тревоги ($STAI_s \geq 45$, n=25).

Подгруппы в каждой из трёх пар значимо не различались между собой по параметрам вегетативной регуляции ($p > 0,05$ для всех сравнений). Частота встречаемости нарушений сна среди пациентов с эпилепсией в нашей выборке не превышала таковую у группы контроля ($\chi^2 = 1,642$, $p = 0,201$). Таким образом, вегетативная дисфункция наблюдается у пациентов с эпилепсией вне зависимости от уровней тревоги, депрессии или качества сна.

Связь частоты приступов и длительности заболевания с уровнем вегетативной активности у пациентов с эпилепсией. Статистически значимой корреляции между частотой эпилептических приступов (всех видов приступов у всех анализируемых групп) и уровнем вегетативной активности выявлено не

было. Длительность течения заболевания у всех пациентов с различными формами эпилепсии демонстрировала слабую корреляцию с основными параметрами вегетативной регуляции (HF-RRI, $r_s=-0,361$, $p=0,003$; BPC, $r_s=-0,35$, $p=0,004$).

Локализация эпилептогенного очага и особенности вегетативной регуляции у пациентов с фокальной эпилепсией. Опираясь на нейрофизиологические данные (ЭЭГ) и выявленные МР-признаки структурных изменений головного мозга, с наибольшей вероятностью являющиеся этиологическим фактором развития эпилепсии, мы сравнили состояние вегетативной регуляции у пациентов с разной локализацией очага. У пациентов с височной ($n=33$) и экстраатемпоральной ($n=12$) локализацией эпилептогенного очага не было выявлено различий среди вегетативных параметров. В то же время, при сравнении пациентов со структурными изменениями, затрагивающими лимбическую систему (включая склероз гиппокампа) ($n=18$), с остальными больными фокальной эпилепсией ($n=27$) в первой группе было выявлено статистически значимое снижение вегетативных параметров, отражающих симпатическую активность и чувствительность индуцированного ортопробой артериального барорефлекса (Таблица 5).

Таблица 5. Параметры вегетативной регуляции, различавшиеся у больных фокальной эпилепсией с наличием и отсутствием изменений структур лимбической системы.

Состояние	Параметр	Пациенты без поражения лимбической системы ($n=27$)	Пациенты с изменениями структур лимбической системы ($n=18$)	Уровень статистической значимости
Покой лёжа	LF-RRI, мсек^2	319 [230; 624]	234 [86; 373]	$p=0,037$
	LF-BPsys, mmHg^2	5,3 [2,5; 8,8]	2,55 [1,8; 3,43]	$p=0,01$
Ортопроба	RR _{min} («15 сек»), мсек	614 [578; 668]	564 [513; 650]	$p=0,042$
	BPC, мсек/mmHg	6,6 [5,15; 9,78]	4,6 [3,73; 8,45]	$p=0,023$

Кроме того, в подгруппе больных фокальной эпилепсией с поражением структур лимбической системы наблюдалась наиболее выраженная корреляция

между длительностью заболевания и основными вегетативными параметрами (Таблица 6). Известна зависимость уровня вегетативной активности от возраста обследуемых, однако в нашей выборке пациентов с фокальной эпилепсией возраст имел статистически значимую корреляцию только с индексом выдоха:вдоха (E:I, $r_s=-0,661$, $p=0,004$) и чувствительностью барорефлекса при метрономном дыхании ($r_s=-0,437$, $p=0,003$).

Таблица 6. Корреляция параметров ВНС с длительностью течения эпилепсии у различных групп пациентов.

Состояние	Параметр	Пациенты с фокальной эпилепсией (n=45)		Пациенты с височно-долевой эпилепсией (n=33)		Пациенты с изменениями структур лимбической системы (n=18)	
		r_s	p	r_s	p	r_s	p
Покой лёжа	TP-RRI	-0,385	0,009	-0,461	0,007	-0,633	0,005
	LF-RRI	-0,322	0,031	-0,391	0,024	-0,473	0,047
	HF-RRI	-0,445	0,002	-0,545	0,001	-0,569	0,014
	БРС	-0,416	0,001	-0,578	<0,001	-0,642	0,004

Примечания: r_s – корреляция Спирмена, p – уровень статистической значимости.

Вегетативная дисфункция у пациентов с фармакорезистентным течением эпилепсии. В анализ были включены 24 пациента, удовлетворяющих критериям фармакорезистентности. Из них 4 пациента – с генерализованной эпилепсией. Среди 20 пациентов с фокальной эпилепсией у 4 не было выявлено специфических структурных изменений на МРТ, а у 12 наблюдалось поражение лимбической системы. Из основных противоэпилептических препаратов 11 пациентов получали ПЭП группы блокаторов натриевых каналов, 13 – вальпроевую кислоту, 11 – леветирацетам, 3 – топирамат и 2 – перампанел. Частота встречаемости объективных и субъективных симптомов вегетативной недостаточности, а также нарушений сна не превышала таковую у группы контроля (n=30).

При анализе параметров вегетативной регуляции у пациентов с фармакорезистентным течением эпилепсии (n=24) по сравнению с пациентами, не

имеющими фармакорезистентности (n=41) (Таблица 7), наблюдались снижение общей вегетативной активности, причём преимущественно за счёт парасимпатического компонента, снижение чувствительности спонтанного артериального барорефлекса, а также превышающие известные нормальные значения индексы Баевского, что говорит о крайней степени напряжения адаптационных механизмов вегетативной нервной системы. Аналогичные результаты были получены при анализе подгруппы пациентов с вовлечением структур лимбической системы.

Таблица 7. Параметры ВНС в состоянии покоя у пациентов с фармакорезистентным течением эпилепсии.

Параметры	Пациенты без лекарственной резистентности (n=41)	Пациенты с фармакорезистентным течением эпилепсии (n=24)	Уровень статистической значимости
ЧСС, уд/мин	69 [62,7; 74,9]	73,3 [66,4; 83,6]	p=0,101
СрАД, mmHg	89,7 [85,8; 95]	91 [84,7; 97]	p=0,693
ЧД, мин ⁻¹	14,5 [10,5; 17]	15 [12,1; 18]	p=0,246
SDNN, мсек	42,6 [32,4; 54,1]	27,8 [18,3; 47,3]	p=0,004
CV, %	4,89 [3,75; 5,94]	3,51 [2,52; 4,79]	p=0,003
RMSSD, мсек	21,9 [16,1; 33,8]	14,4 [8,9; 22,3]	p=0,027
TP-RRI, мсек ²	1522 [900; 2488]	841 [366; 2017]	p=0,022
LF-RRI, мсек ²	371 [270; 665]	256 [118; 614]	p=0,097
HF-RRI, мсек ²	576 [214; 1010]	158 [80; 437]	p=0,004
LF/HF	0,76 [0,49; 1,35]	1,23 [0,91; 2,12]	p=0,008
LF-BPsys, mmHg ²	5,3 [2,4; 10]	3,55 [2,53; 6,73]	p=0,61
БРС мсек/mmHg	15 [8,7; 19,5]	9,1 [6,5; 12,5]	p=0,04
ИВР	15,1 [9,9; 27,3]	28,9 [14; 70,6]	p=0,013
ПАПР	4,38 [3,51; 6,68]	6,69 [4,08; 10,9]	p=0,059
ВПР	4,4 [3,56; 6,49]	7,15 [4,26; 12,32]	p=0,017
ИН	88,6 [56,5; 183,3]	189 [73,6; 441,8]	p=0,025

Таким образом, пациенты с лекарственной резистентностью представляют собой особую группу больных эпилепсией с высоким риском развития вегетативной дисфункции и, следовательно, риском развития коморбидной патологии, которые требуют комплексной оценки функционального состояния, процессов регуляции сердечно-сосудистой системы и динамического наблюдения.

Медикаментозная терапия и состояние вегетативной нервной системы у пациентов с эпилепсией. Особенностью оценки ВНС у лиц с эпилепсией является наличие базисной терапии, которая может включать различные группы препаратов (и их сочетания), способных влиять на активность ВНС.

У пациентов, принимавших препараты группы блокаторов натриевых каналов ($n=16$), при сравнении с пациентами, принимавшими другие ПЭП или без медикаментозной терапии ($n=49$), наблюдалось снижение общей вегетативной ($CV\ 3,35[2,56;4,67]$ vs $4,78[3,64;5,89]$ %, $p=0,004$) и преимущественно симпатической ($LF-RRI\ 251[118;364]$ vs $371[241;713]$ мсек², $p=0,029$) активности в покое.

У пациентов, получавших препараты вальпроевой кислоты ($n=24$), при сравнении с пациентами, принимавшими другие ПЭП или без медикаментозной терапии ($n=41$), выявлены повышенные значения среднего АД ($96[86,3;100,3]$ vs $89[84,5;92,8]$ mmHg, $p=0,017$) и ЧСС ($76,8[65,8;83,6]$ vs $69[61,9;74,3]$ уд/мин, $p=0,008$), а также смещение вегетативного баланса в сторону симпатикотонии ($LF/HF\ 1,24[0,81;3,28]$ vs $0,81[0,55;1,3]$, $p=0,007$) в покое.

Пациенты, принимавшие леветирацетам ($n=20$), демонстрировали вегетативные показатели, близкие к значениям группы здоровых испытуемых, чувствительность спонтанного артериального барорефлекса оказалась значимо выше, чем у остальных пациентов ($n=45$) ($17,8 [9,8; 25,55]$ vs $10,2 [7; 16,15]$, $p=0,017$).

ВЫВОДЫ

- 1.** Вегетативная дисфункция у лиц с эпилепсией в интериктальном периоде проявляется преимущественно в виде субклинического снижения автономного контроля сердечно-сосудистой системы.

2. Отклонения вегетативной регуляции наблюдаются у пациентов с эпилепсией вне зависимости от уровней тревоги, депрессии и качества сна.
3. Наиболее выраженная вегетативная дисфункция выявляется у пациентов с фокальной формой эпилепсии в виде тотального снижения показателей вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы.
4. У пациентов с изменениями структур лимбической системы наблюдается значительное снижение симпатической активности, а длительность заболевания, в отличие от частоты эпилептических приступов, ассоциирована с тяжестью вегетативной дисфункции.
5. Фармакорезистентность ассоциирована со смещением вегетативного баланса в сторону симпатикотонии за счёт снижения парасимпатического контроля.
6. Число и группа противоэпилептических препаратов может оказывать влияние на автономную регуляцию сердечно-сосудистой системы. Применение леветирацетама ассоциировано с наименьшим снижением уровня вегетативной активности, особенно в отношении чувствительности артериального барорефлекса.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Фармакорезистентность рекомендовано использовать в качестве показания для проведения исследования вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы.
2. С целью выявления умеренно выраженной вегетативной дисфункции целесообразно дополнительно проводить ортостатическую пробу.
3. Для оценки вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы у пациентов со изменениями структур лимбической системы рекомендовано дополнительное использование анализа вариабельности артериального давления и расчёта чувствительности артериального барорефлекса.
4. Периодическое проведение комплексного кардиологического обследования рекомендовано пациентам с изменениями структур лимбической системы и пациентам с наличием в анамнезе вегетативных приступов.

5. При назначении медикаментозной противоэпилептической терапии пациентам с выявленной вегетативной дисфункцией целесообразно отдать предпочтение при прочих равных условиях леветирацетаму.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Журавлёв, Д.В. Клиническая значимость нарушений сна у пациентов с эпилепсией (обзор литературы) / И.Л. Каймовский, Д.В. Журавлёв, А.В. Лебедева // **Доктор.Ру** – 2017. – № 8 (137). – С. 14–17.
2. Журавлёв, Д.В. Возможности коррекции нарушений в когнитивной сфере у пациентов с постинсультной эпилепсией / А.В. Лебедева, Д.В. Журавлев // **Фарматека**. – 2017. – №9. – С. 28-33.
3. Журавлёв, Д.В. Взаимосвязь качества сна и вегетативной регуляции у пациентов с фокальной эпилепсией. Материалы XI Всероссийского съезда неврологов и IV Конгресса Национальной ассоциации по борьбе с инсультом в Санкт-Петербурге / Д.В. Журавлёв, М.А. Лебедева, А.В. Лебедева [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 5-2. – С. 600-601. – DOI: 10.17116/jnevro201911905S. - **Scopus**.
4. Zhuravlev, D.V. Autonomic Cardiovascular Dysfunction in Patients with Temporal Lobe Epilepsy / D.V. Zhuravlev, M.A. Lebedeva, A.V. Lebedeva [et al.] // *European Journal of Neurology*. – 2018. – № 25 (S2). – P. 405 (EPR2055). – DOI: 10.1111/ene.13697.-**PubMed**
5. Zhuravlev, D.V. The Severity of Autonomic Dysfunction is Associated with the Duration of Temporal Lobe Epilepsy (TLE) / D.V. Zhuravlev, A.V. Lebedeva, M.A. Lebedeva [et al.] // *Epilepsia*. – 2019. – № 60 (S2). – P. 212 (P457). – DOI: 10.1111/epi.16336.- **Scopus**.