

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА

На правах рукописи

Журавлёв Дмитрий Викторович

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

14.01.11 – нервные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Лебедева Анна Валерьяновна, д.м.н.

Научный консультант:

Лебедева Марина Андреевна, к.б.н.

Москва 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
1.1. Иктальные и перииктальные вегетативные нарушения	11
1.2. Интериктальные вегетативные нарушения	13
1.2.1. Методы исследования вегетативной регуляции	14
1.2.2. Вегетативная дисфункция у пациентов с эпилепсией в интериктальный период	18
1.2.3. Взаимосвязь вегетативной дисфункции и тяжести течения эпилепсии	20
1.2.4. Вегетативные нарушения у пациентов с эпилепсией в состоянии сна	21
1.3. Внезапная смерть пациентов с эпилепсией (SUDEP)	22
1.4. Вегетативные нарушения при психогенных неэпилептических приступах (ПНЭП) 24	24
1.5. Влияние противосудорожной терапии на вегетативную регуляцию	26
1.5.1. Противосудорожные препараты (ПЭП)	26
1.5.2. Стимуляция блуждающего нерва	29
1.6. Патогенез вегетативной дисфункции при эпилепсии	30
1.6.1. Симпатическая и парасимпатическая активность	30
1.6.2. Локализация эпилептогенного очага	31
1.6.3. Тканевые и клеточные механизмы кардиальных изменений при эпилепсии	35
1.6.4. Патогенез некардиальных вегетативных нарушений	36
1.6.5. Центральная вегетативная нейрональная сеть	37
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	38
2.1. Дизайн исследования	38
2.2. Критерии включения в исследование и исключения из него	40
2.3. Методы исследования вегетативной регуляции	41
2.3.1. Подготовка к исследованию ВНС	41
2.3.2. Протокол исследования ВНС	42
2.3.3. Анализ записей	44
2.3.4. Статистический анализ	48
2.4. Материал исследования	48
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ...	50
3.1. Клиническая характеристика пациентов с эпилепсией	50
3.2. Клинические проявления вегетативной недостаточности у пациентов эпилепсией 55	55
3.3. Автономная регуляция сердечно-сосудистой системы у пациентов с эпилепсией ...	57
3.3.1. Уровень вегетативной активности у пациентов с эпилепсией	57
3.3.2. Связь уровней тревоги, депрессии и качества сна с параметрами вегетативной регуляции у пациентов с эпилепсией	60

3.3.3. Связь частоты приступов и длительности заболевания с уровнем вегетативной активности у пациентов с эпилепсией.....	61
3.3.4. Медикаментозная терапия и состояние вегетативной нервной системы у пациентов с эпилепсией.....	62
3.3.5. Особенности вегетативной регуляции при различных формах эпилепсии.....	64
3.4. Вегетативная дисфункция у пациентов с генерализованной эпилепсией.....	66
3.5. Вегетативная дисфункция у пациентов с фокальной эпилепсией.....	69
3.5.1. Уровень вегетативной активности у пациентов с фокальной эпилепсией.....	69
3.5.2. Связь частоты и типов приступов с вегетативной регуляцией у больных фокальной эпилепсией.....	72
3.5.3. Локализация эпилептогенного очага и особенности вегетативной регуляции ...	73
3.5.4. Связь длительности течения фокальной эпилепсии с состоянием вегетативной системы.....	76
3.6. Вегетативная дисфункция у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией.....	79
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	84
ВЫВОДЫ	93
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	94
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	95
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	97
ПРИЛОЖЕНИЕ	124
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ	124

ВВЕДЕНИЕ

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, Zafir 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

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 сердечно-сосудистой функции 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, Lacuey 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 противоэпилептических 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 вариабельности 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 объемом 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

- Устный доклад «Особенности вегетативной дисфункции у пациентов с эпилептическими и псевдоэпилептическими приступами» на научно-практической конференции «Персонализированное лечение неврологических заболеваний» в Москве 23.12.17.
- Доклад формата ePresentation «Autonomic Cardiovascular Dysfunction in Patients with Temporal Lobe Epilepsy» на 4th Congress of the European Academy of Neurology в Лиссабоне 17.06.18.
- Доклад «Autonomic Dysfunction in Patients with Temporal Lobe Epilepsy» на круглом столе в НПЦ Психоневрологии им. З.П. Соловьева в Москве 14.11.18.
- Доклад «Нарушения вегетативной нервной системы у пациентов с эпилепсией» на научно-практической конференции «Персонализированное лечение неврологических заболеваний» в Москве 22.12.18.
- Доклад «Вегетативная дисфункция у пациентов с фокальной эпилепсией» на XI Международном конгрессе «Нейрореабилитация-2019» в Москве 14.03.19.
- Устный доклад «Вегетативные нарушения у пациентов с фокальной эпилепсией» на XI Всероссийском съезде неврологов в Санкт-Петербурге 18.06.19.
- Устный доклад «Взаимосвязь вегетативной дисфункцией с длительностью течения эпилепсии» на Учёном Совете НПЦ Психоневрологии им. З.П. Соловьева в Москве 11.09.19.

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. Список публикаций:

- 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.
- Каймовский, И.Л. 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.
- Лебедева, А.В. Возможности коррекции нарушений в когнитивной сфере у пациентов с постинсультной эпилепсией / А.В. Лебедева, Д.В. Журавлев // Фарматека. – 2017. – №9. – С. 28-33.
- 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.
- 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.

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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Эпилепсия в настоящее время рассматривается в качестве системного заболевания, не ограничивающегося наличием эпилептических приступов, но включающего в себя широкий спектр соматических и психоневрологических коморбидных состояний (Guekht A., 2017, Novy J., 2017). Нарушение вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы считается предиктором неблагоприятного исхода неврологических заболеваний (Wulsin L.R., 2015) и ранним маркером целого ряда патологических состояний, таких как метаболический синдром, сердечно-сосудистые и лёгочные заболевания (Ricci F., 2018, Wulsin L.R., 2015), многие из которых входят в структуру коморбидности при эпилепсии (Keezer M.R., 2016).

Вегетативная дисфункция является расстройством вегетативной регуляции, крайним проявлением которой служит вегетативная недостаточность, проявляющаяся теми или иными клиническими симптомами:

- сердечные аритмии, не связанные с предшествующей органической патологией сердца;
- ортостатические нарушения различной степени выраженности, в том числе ортостатическая гипотензия, синдром постуральной тахикардии и супинальная гипертензия;
- вазомоторные расстройства, включающиеся в себя склонность с выраженным изменением цвета кожи отдельных участков тела;
- расстройства потоотделения, в частности снижение судомоторной функции или значительное её повышение;
- желудочно-кишечные расстройства: метеоризм, рвота, запор, диарея;
- расстройства мочеиспускания, относящиеся, в частности, к нейрогенной дисфункции мочевого пузыря;
- нарушения зрачковой иннервации, проявляющиеся повышенной чувствительностью к яркому свету и трудностями фокусировки взгляда.

Наиболее драматичным проявлением вегетативной недостаточности является феномен внезапной смерти пациентов с эпилепсией (SUDEP, sudden unexpected death in epilepsy patients) (Devinsky O., 2016).

Особенностью вегетативных нарушений у пациентов с эпилепсией является тот факт, что они могут присутствовать как иктально, так и интериктально, имея разные проявления.

1.1. Иктальные и перииктальные вегетативные нарушения

Изменения вегетативной регуляции во время эпилептических приступов известны врачебному сообществу уже не первое столетие (Кожевников А.Я., 1898, Trousseau A., 1867) и могут встречаться в структуре приступов любого типа. Для иктальных вегетативных проявлений предлагалось множество терминов: «висцеральная эпилептическая аура» (Trousseau A., 1867), «вагальные атаки» (Gowers W.R., 1907), «диэнцефальная автономная эпилепсия» (Penfield W., 1929), «абдоминальная эпилепсия» (Moore M.T., 1948), «вегетативная эпилепсия» (Belloni G.B., 1961). В соответствии с современной классификацией эпилептических приступов, принятой в 2017 году Международной лигой по борьбе с эпилепсией, эпилептические вегетативные, или автономные (autonomic seizures), приступы считаются отдельным типом фокальных приступов (Fisher R.S., 2017). Они начинаются с любых нарушений вегетативной регуляции или вегетативные симптомы преобладают в клинической картине припадка и имеют наибольшую клиническую значимость. При отсутствии иных проявлений можно говорить о «чисто вегетативных приступах» (Ferrie C.D., 2007).

Иктальные вегетативные симптомы включают в себя: аритмии и изменения давления, нарушения дыхания (в том числе кашель, ларингоспазм и даже отёк лёгких), тошноту и рвоту, чувство голода, лихорадку, необычные ощущения от внутренних органов (например, дискомфорт в области эпигастрия или боль в грудной клетке), изменения окраски кожи, судомоторные и пилоэректорные реакции, слюно- и слёзотечение, изменения размера зрачков (мидриаз, миоз и гиппус), недержание мочи и кала, эрекцию и оргазм (Baumgartner C., 2001, Ferrie C.D., 2007, Freeman R., 1995, Moseley B., 2013, Parikh S., 2013). Имеются описания иктального потоотделения на ипсилатеральной очагу половине лица (Franco A.C., 2017) и пилоэрекции как ведущего иктального симптома (Rocamora R., 2014), последняя чаще встречается в структуре аутоиммунной эпилепсии (Baysal-Kiras L., 2016), в частности – при лимбическом энцефалите. Но в большинстве случаев, иктальные вегетативные симптомы обладают слабой латерализационной или локализационной значимостью (Fogarasi A., 2006). Встречаются описания случаев «автономного» эпилептического статуса, т.е. клинически проявляющегося исключительно или преимущественно вегетативной симптоматикой, причём как у детей, так и у взрослых, при различных формах эпилепсии (Espinosa-Jovel C., 2016, Ferrie C.D., 2007, Panayiotopoulos C.P., 2004, Specchio N., 2010).

Вегетативные проявления часто имеют место и в структуре приступов, не относящихся к автономным. Наиболее изученными являются нарушения сердечной деятельности в иктальный период. Первые описания нарушений ритма сердца в подобных случаях опубликованы ещё в 50-х

годах прошлого века (Phizackerley P.J.R., 1954), а в последующие годы их число неуклонно возрастало. Наиболее распространёнными изменениями сердечного ритма, связанными непосредственно с эпилептическими приступами, являются иктальная тахикардия и иктальная брадикардия, сопровождающиеся различными изменениями артериального давления (Рублева Ю.В., 2018, Devinsky O., 2004, Freeman R., 2006). Частота встречаемости иктальной тахикардии, по данным различных авторов, доходит до 80-90% (Rugg-Gunn F.J., 2004, Zijlmans M., 2002). Иктальная же брадикардия встречается значительно реже - до 36,8%, а асистолия – до 16% пациентов (Rugg-Gunn F.J., 2004). У пациентов с иктальной асистолией она присутствует в 30-40% приступов, т.е. для её выявления может потребоваться инструментально зарегистрировать больше, чем 2 приступа, что затрудняет достоверное исключение иктальной асистолии у пациентов с эпилепсией (Hampel K.G., 2017).

Как правило, иктальные аритмии являются синусовыми (Rocamora R., 2003, Scherthaner C., 1999, Schuele S.U., 2007, Surges R., 2010). Тем не менее, иктальная тахикардия может сопровождаться экстрасистолией или фибрилляцией предсердий, а иктальная брадикардия зачастую переходит в асистию и приводит к синкопе, что носит название «синдром иктальной брадикардии» (Britton J.W., 2006, Kang D.Y., 2012, Lende M. van der, 2016, Nei M., 2000, Sevcencu C., 2010, Surges R., 2010). Брадиаритмии и нестабильную желудочковую тахикардию иногда относят к так называемым аритмиям потенциально высокого риска (Park K.J., 2017). В ряде случаев иктальная асистолия, брадикардия или даже фибрилляция предсердий являются первым клинически значимым симптомом фокальной эпилепсии, что затрудняет своевременное установление верного диагноза (Basili L.M., 2019, Giovannini G., 2014).

Как тахикардия, так и брадикардия могут возникать в течение одной минуты до начала (в среднем, за 8-19 сек), непосредственно во время или в течение первых 30 секунд после эпилептического приступа (Blumhardt L.D., 1986, Rocamora R., 2003, Scherthaner C., 1999, Sevcencu C., 2010). Обычно нарушения сердечного ритма регрессируют к концу припадка (Blumhardt L.D., 1986, Rugg-Gunn F.J., 2004), однако в ряде случаев тахикардия может продолжаться дольше 1 минуты после его окончания (Mayer H., 2004). В литературе встречаются описания случаев длительной (до нескольких часов) фибрилляции предсердий, возникающей после генерализованных тонико-клонических приступов у пациентов без значимой сопутствующей кардиальной патологии (Herskovitz M., 2012).

В некоторых случаях удаётся выявить нарушения предсердно-желудочковой проводимости (Lende M. van der, 2016, Schuele S.U., 2007). Изменения амплитудных параметров ЭКГ замечены только при иктальной тахикардии: они относятся либо к отклонению от изолинии (депрессии или элевации) сегмента ST, либо к инверсии зубца T, что может свидетельствовать о сопутствующей

ишемии миокарда, причём чаще – до 42% – вышеописанные изменения наблюдаются у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией (Nei M., 2012, Zijlmans M., 2002).

По данным одного из мета-анализов (Lende M. van der, 2016), иктальные асистолия, брадикардия и атривентрикулярная блокада описаны исключительно при фокальной форме эпилепсии, в 90% случаев – при височно-долевой, в основном во время сложных парциальных приступов. При этом атривентрикулярная блокада зарегистрирована только при вовлечении в эпилептическую активность левого полушария. Постиктальные асистолия и атриовентрикулярная блокада чаще случаются после вторично-генерализованных судорожных приступов (Lende M. van der, 2016). Иктальная тахикардия чаще развивается при правосторонней латерализации эпилептогенного очага, а иктальная брадикардия – при левосторонней (Рублёва Ю.В., 2018, Behbahani S., 2016).

Наиболее значимым иктальным феноменом среди дыхательных нарушений является апноэ. Остановка дыхания в перииктальный период, сопровождающаяся снижением сатурации крови кислородом до 90% и ниже, выявляется примерно в трети всех приступов, почти у каждого второго пациента (Massey C.A., 2014, Vilella L., 2019). Иктальное центральное апноэ наблюдается только при фокальной эпилепсии; постиктальное апноэ не зависит от формы эпилепсии, возникает значительно реже (примерно в 1/5 всех наблюдений), чаще у женщин, но продолжительнее у мужчин (Vilella L., 2019). Остановка дыхания описана даже при дебюте синдрома Гасто у детей (Funata K., 2018). Длительность перииктальной гипоксемии 125 секунд и более увеличивает риск развития аритмий потенциально высокого риска более чем в 7 раз, а длительность 150 секунд и более – в 13 раз (Park K.J., 2017).

Иктальный и постиктальный срыв вегетативной регуляции, приводящий к фатальным брадиаритмиям и апноэ, рассматривается в качестве ключевого звена такого феномена как внезапная смерть пациентов с эпилепсией (sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP) (Devinsky O., 2018, Ryvlin P., 2013). Однако, в ряде случаев SUDEP возникает вне зависимости от эпилептического приступа (Lhatoo S.D., 2016), что предполагает наличие вегетативной дисфункции и в интериктальном периоде.

1.2. Интериктальные вегетативные нарушения

Клинические проявления вегетативной недостаточности у пациентов с эпилепсией в интериктальный период наблюдаются значительно реже и описаны недостаточно. Частота встречаемости аритмий в интериктальном периоде у пациентов в большинстве исследований не

превышает таковую у групп контроля (Blumhardt L.D., 1986, Massetani R., 1997, Ronkainen E., 2006), за исключением результатов единичных работ (Шпрах В.В., 2000). Однако, у лиц с эпилепсией при анализе электрокардиограммы чаще выявляются поздние потенциалы желудочков, паттерн ранней реполяризации и удлинение интервала QTc (интервал QT, скорректированный с учётом частоты сердечных сокращений), считающиеся маркерами повышенного риска развития жизнеугрожающих аритмий (Lamberts R.J., 2015, Rejdak K., 2011). Кроме того, существует ряд иных методов выявления субклинических изменений в работе сердечно-сосудистой системы, отражающих, как считается, нарушения вегетативной регуляции сердечного ритма и артериального давления и также являющихся предвестниками развития множества патологических состояний, не ограничивающихся кардиальными заболеваниями.

1.2.1. Методы исследования вегетативной регуляции

Анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР) является широко используемым интегральным методом оценки активности вегетативной нервной системы, отражающим состояние не только автономного контроля сердечно-сосудистой системы, но и многих регуляторных систем организма человека (Баевский Р.М., 2001). ВСР представляет собой феномен непрерывного изменения частоты сердечных сокращений в зависимости от секундных потребностей организма и опосредуется как парасимпатическим, так и симпатическим влиянием вегетативной нервной системы через ветви *nervus vagus* и *nervi cardiaci* соответственно, а также с помощью артериального барорефлекса. Циклические колебания сердечного ритма различной периодичности наблюдаются даже в состоянии покоя, они отражают циркадианные ритмы, в том числе гормональные, реагируют на дыхание, изменение эмоционального состояния и, очевидно, физическую активность (Appel M.L., 1989).

Существуют различные методы анализа вариабельности сердечного ритма, но все они используют в качестве исходных данных последовательность длительностей RR-интервалов (Баевский Р.М., 2001, Kleiger R.E., 2005).

Анализ *во временной области* основан на статистической обработке динамического ряда последовательных RR-интервалов и включает в себя:

- Среднеквадратическое отклонение нормальных RR-интервалов (SDNN, standard deviation of normal-to-normal RR intervals): данный показатель отражает общую вегетативную активность, требует исключения экстрасистол, «пропущенных» сердечных сокращений и артефактов.

- Среднеквадратическое отклонение средних нормальных RR-интервалов (SDANN, standard deviation of average normal RR intervals): рассчитывается путём построения вариативного ряда усреднённых на отрезках по 5 минут RR-интервалов, что нивелирует вклад экстрасистол, артефактов или иных кратковременных событий, не отражающих истинную автономную сердечную активность.

- Коэффициент вариации (CV, coefficient of variation): является отношением SDNN к средней длительности RR-интервалов записи (в миллисекундах), выраженным в процентах; отражает общую вегетативную активность с учётом частоты сердечных сокращений.

- Квадратный корень разностей между нормальными RR-интервалами (RMSSD, root mean square of successive differences between normal-to-normal intervals): отражает парасимпатическую активность.

- Процент разностей между нормальными RR-интервалами, превышающими 50 мсек (pNN50): также отражает опосредованную блуждающим нервом активность.

Наибольшую популярность приобрёл анализ кардиоинтервалограммы *в частотной области* с помощью метода быстрого преобразования Фурье или авторегрессионного анализа, позволяющий оценить спектральную плотность мощности ВСП:

- Общую (суммарную) мощность ВСП (TP-RRI, total power): показатель отражает общую вегетативную активность.

- Мощность высокочастотного компонента спектра ВСП (HF-RRI, high frequency powers; обычно 0,15-0,4 Гц): колебания данного спектра отражают преимущественно активность n.vagus, связанную с дыханием, т.е. респираторную синусовую аритмию (Bloomfield D.M., 2001).

- Мощность низкочастотного компонента спектра ВСП (LF-RRI, low frequency powers; обычно 0,04-0,15 Гц): данный показатель имеет смешанный генез и подвержен влиянию преимущественно симпатического, но также и парасимпатического воздействия; по мнению ряда авторов, LF-RRI отражает в большей степени барорефлекторную функцию (Bloomfield D.M., 1997, Goldstein D.S., 2011, Kleiger R.E., 2005). Хотелось бы обратить внимание на необходимость учитывать частоту дыхательных движений при анализе variability сердечного ритма, особенно в случае регистрации усиления мощности низкочастотного спектра, которая при урежении дыхания до 6-7 циклов в минуту и ниже начинает включать в себя синусовую дыхательную аритмию, преимущественно зависящую от состояния парасимпатической нервной системы.

- Соотношение LF/HF отражает вегетативный баланс и используется для косвенной оценки симпатического звена вегетативной регуляции, при этом часто интерпретируется как показатель симпатической активности, но является по сути величиной относительной и потому в равной степени зависит от состояния парасимпатической регуляции. Таким образом, увеличение

отношения LF/HF, особенно на фоне абсолютного снижения вегетативной активности в целом, в ряде случаев следует рассматривать скорее как чрезмерное уменьшение парасимпатической активности, приводящее к относительному преобладанию представленности симпатического компонента, нежели как усиление абсолютной симпатической активности (Kleiger R.E., 2005).

- Мощность спектра в диапазоне очень низких частот (VLF-RRI, very low frequency powers; обычно 0,0033-0,04 Гц): точное физиологическое значение данного показателя остаётся предметом дискуссий, однако экспериментальные данные указывают на сильную зависимость мощности данного спектра от парасимпатической регуляции, а также на частичную зависимость от ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (Taylor J.A., 1998).

- Мощность спектра в диапазоне ультранизких частот (ULF-RRI, ultra low frequency powers; <0,003 Гц): физиологическое значение данного параметра остаётся неясным.

Показатели временного и спектрального анализов во многом коррелируют друг с другом, отражая с помощью разных методов одни и те же физиологические механизмы. Так, наблюдается прямо пропорциональная взаимосвязь между SDNN и TP-RRI, а также между pNN50, RMSSD и HF-RRI, кроме того ряд авторов указывают на корреляцию между SDANN и ULF-RRI (Kleiger R.E., 2005).

Геометрический анализ основан на построении кривой распределения кардиоинтервалов (оцениваются такие параметры как мода, амплитуда моды, вариационный размах) и её аппроксимации треугольником (триангулярный индекс, отражающий общую вариабельность сердечного ритма, обозначаемый как TINN, triangular interpolation of NN intervals). Кроме того, используется *нелинейный анализ*, позволяющий оценить неперiodические, хаотические компоненты, составляющие до 85% всего спектра мощности кардиоинтервалограммы, с помощью таких методов и параметров как степенные характеристики спектра плотности мощности BCP (powerlaw slope), метод детального флуктуационного анализа с исключением тренда (detrended fluctuation analysis, α_1 , α_2), аппроксимационная энтропия (ApEn), сечение Пуанкаре (Poincare Plot, SD1, SD2, SD1/SD2), экспонента Ляпунова и другие (Лапкин М.М., 2012, Kleiger R.E., 2005).

Современные исследователи для оценки состояния вегетативной нервной системы используют также анализ вариабельности артериального давления и определение чувствительности артериального барорефлекса. Непрерывное (“beat-to-beat”) неинвазивное измерение АД методом разгруженной артерии Пенъяза позволяет провести *анализ вариабельности систолического АД в частотной области*, низкочастотный компонент спектра которой считается отражением симпатической активности (Parati G., 1995). *Барорецепторный рефлекс* является основным регуляторным механизмом, ответственным за поддержание циркуляторного гомеостаза. Контроль колебаний артериального давления осуществляется по

принципу отрицательной обратной связи посредством модуляции сердечного ритма и сосудистого тонуса. Барорефлекс реализуется за счёт как симпатической, так и парасимпатической систем, поэтому такой параметр, как его чувствительность, отражающая эффективность работы этого механизма, может быть использован как маркер для выявления автономной дисфункции (Parati G., 2005).

Снижение различных параметров variability сердечного ритма и чувствительности спонтанного артериального барорефлекса ассоциированы с тяжестью течения самых различных неврологических и соматических заболеваний и являются предикторами неблагоприятного их исхода (Brateanu A., 2015, Bravi A., 2011, Chandra P., 2012, May O., 2011, Schmidt J.M., 2016, Sen J., 2018, Yperzeele L., 2015). При этом большей прогностической ценностью в отношении риска смертельного исхода заболеваний, по некоторым данным, могут обладать показатели неперiodических колебаний (ULF-RRI, VLF-RRI), а также показатели фрактального анализа (α_1), несмотря на затруднения в интерпретации их физиологического генеза (Bigger J.T., 1992, Sacha J., 2013, Sen J., 2018).

Можно утверждать, что анализ variability сердечного ритма обладает высокой чувствительностью в отношении к патологическому состоянию регуляторных систем организма, но низкой специфичностью. Неоспоримым преимуществом данного метода является простота получения исходных данных для анализа ввиду широкого распространения аппаратного и программного обеспечения для регистрации кардиограммы и необходимости для анализа только одного отведения или, в ряде технических решений, пульсовой волны. Кроме того, одной из ценностей анализа variability сердечного ритма является высокая воспроизводимость его результатов (Kleiger R.E., 1991).

С точки зрения практического применения особую значимость имеет изучение возможности выявления отклонений от нормы с помощью кратковременных измерений, длительность которых исчисляется минутами. На сегодняшний день общепризнанным стандартом длительности отрезка электрокардиограммы малой продолжительности, используемого с целью анализа variability RR-интервалов, считается 5 минут (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996). Для анализа электрокардиограммы большой продолжительности чаще всего используются 24-часовые записи, которые в большинстве случаев с целью анализа разбиваются на более короткие интервалы – от 5-минутных до часовых (Ronkainen E., 2006, Yildiz G.U., 2011).

Важной проблемой трактовки параметров variability сердечного ритма является заметная её зависимость от частоты сердечных сокращений. При высоких значениях ЧСС возможный диапазон изменения RR-интервала сильно сокращается и variability сердечного ритма неизбежно снижается. Таким образом, чем выше ЧСС, тем ниже значения variability

сердечного ритма, и наоборот; данная зависимость имеет нелинейный характер. В связи с этим при сравнении показателей variability сердечного ритма между разными выборками или аналогичных показателей у одного и того же обследуемого в динамике требуется удостовериться в отсутствии статистически значимых различий в частоте сердечных сокращений. Кроме того, был предложен математический метод нивелировать зависимость variability сердечного ритма от частоты сердечных сокращений: для этого предлагается делить общую мощность или интересующий отдельный диапазон спектра variability сердечного ритма на значение среднего RR-интервала в квадрате или четвёртой степени (Sacha J., 2014).

Дополнительным методом исследования вегетативной регуляции является анализ реакции частоты сердечных сокращений и артериального давления на проведение функциональных проб, в большинстве случаев – *стандартизированных тестов по D.Ewing*: ортостатической пробы, пробы Вальсальвы, пробы с изометрической нагрузкой и пробы с так называемым метрономным дыханием, т.е. с контролируемым дыханием под счёт (Ansakorpi H., 2004, Dütsch M., 2006, Ghchime R., 2016, Sathyaprabha T.N., 2006). В отдельных работах встречается анализ variability сердечного ритма при проведении функциональных проб (Татаренко С.А., 2015, Ansakorpi H., 2000, Assenza G., 2015, Chroni E., 2009, Yang T., 2001).

Реже используются другие способы оценки состояния вегетативной системы: регистрация *электродермальной активности*, в частности кожной электрической проводимости (Poh M.Z., 2012) и симпатических кожных вызванных потенциалов (Карлов В.А., 2013, Verilgen M.S., 2004, Reinsberger C., 2015), а также исследование параметров дыхательной системы (Varon C., 2015, Jansen K., 2013, Scorza F.A., 2007).

1.2.2. Вегетативная дисфункция у пациентов с эпилепсией в интериктальный период

Отклонения от нормы в автономной регуляции сердечно-сосудистой системы характерны для эпилепсии как таковой и зафиксированы у лиц обоих полов, как у взрослых, так и у детей, при различных формах эпилепсии и типах приступов, а также при разном течении заболевания (Ткаченко Е.В., 2010, Ansakorpi H., 2002, Dütsch M., 2006, El-Sayed H.L., 2007, Lotufo P.A., 2012). Значимое снижение variability сердечного ритма у пациентов с эпилепсией обнаружено в подавляющем большинстве исследований, за единичными исключениями (Evrengül H., 2005, Persson H., 2007).

Чаще в исследования включались пациенты с височно-долевой эпилепсией. В ряде работ описано снижение как преимущественно симпатической (LF-RRI, LF/HF), так и

парасимпатической (HF-RRI, pNN50) активности (Петров А.П., 2005, Ansakorpi H., 2002, , 2004, Masetani R., 1997, Ronkainen E., 2006). Некоторые исследователи сообщали о более выраженном снижении парасимпатического звена (RMSSD, HF_{n.u.}), что приводило к преобладанию симпатического тонуса (LF/HF, LF_{n.u.}) (Dütsch M., 2006, Shobha N., 2007, Yildiz G.U., 2011). В одном исследовании было выявлено снижение только симпатической активности (LF-RRI, LF/HF) у данной группы больных (Tomson T., 1998).

Встречаются лишь единичные работы, посвящённые изменениям variability сердечного ритма при лобно-долевой эпилепсии: в них получены данные, свидетельствующие о снижении исключительно парасимпатической (HF-RRI) активности у данных пациентов (Harnod T., 2009).

У взрослых пациентов с эпилепсией в ряде работ описывается снижение мощности спектра очень низких частот (VLF-RRI) variability сердечного ритма (Петров А.П., 2005, Татаренко С.А., 2015, Ansakorpi H., 2002, , 2004, Ronkainen E., 2006). Данный спектр представляет особый интерес ввиду его большой прогностической значимости при оценке риска неблагоприятного исхода от кардиальных и некардиальных причин (Bigger J.T., 1992, Sacha J., 2013), несмотря на открытый вопрос о его физиологической интерпретации.

У детей с синдромом Веста и с инфантильными спазмами наблюдаются снижение ВСР (Gencpinar P.I.N.A.R., 2016) и постепенное нарастание симпатикотонии (увеличение LF/HF) (Jansen K., 2012). При роландической эпилепсии описано, наоборот, снижение симпатического тонуса LF/HF (Seri S., 2012).

У пациентов с юношеской миоклонической эпилепсией также было зафиксировано относительное снижение симпатической активности (LF/HF) (Tomson T., 1998) и недостаточность вегетативной реакции на эпизоды ночного апноэ, что было расценено как косвенный признак снижения чувствительности артериального барорефлекса (Nayak S., 2015). Однако при рассмотрении идиопатической генерализованной эпилепсии в целом, без уточнения конкретной нозологической формы или типов приступов, отклонений параметров variability сердечного ритма от таковых в группе контроля обнаружить не удалось (Kilinc O., 2016).

Современный взгляд на отклонения вегетативной регуляции среди пациентов с эпилепсией отражает проведённый Lotufo и коллегами мета-анализ, включавший опубликованные до июля 2011 года исследования с использованием анализа variability сердечного ритма. Он выявил у пациентов с диагностированной эпилепсией достоверное снижение variability сердечного ритма (SDNN) и уровня парасимпатической активности (HF-RRI) по сравнению с контрольными группами. При этом значимых отличий в мощности низкочастотного спектра (LF-RRI), отражающего преимущественно симпатическую активность, обнаружено не было (Lotufo P.A., 2012).

Проведение кардиоваскулярных тестов также помогает выявить вегетативную дисфункцию у пациентов с эпилепсией. Наиболее информативными оказываются ортостатическая проба, проба с контролируемым дыханием и проба Вальсальвы, во время которых у данной категории пациентов наблюдается сниженная реакция частоты сердечных сокращений (Ansakorpi H., 2004, Chroni E., 2009, Sathyarabha T.N., 2006). Кроме того, при глубоком дыхании наблюдается недостаточность вариабельности сердечного ритма (Chroni E., 2009). У пациентов с височной долевой эпилепсией оказывается снижена реакция общей вегетативной активности (SDNN) в ответ на ортостатическую пробу (Ansakorpi H., 2000), в частности – наблюдается недостаточная симпатическая активация (LF/HF) (Massetani R., 1997). Схожие результаты были получены также среди детей с диагностированной эпилепсией (Yang T., 2001). Тенденции к развитию ортостатической гипотензии во время ортостатической пробы у больных эпилепсией выявлены не были (Ansakorpi H., 2000, Dütsch M., 2006).

Значительно реже при исследовании эпилепсии используются анализ вариабельности артериального давления и измерение чувствительности артериального барорефлекса (Hilz M.J., 2001, 2002, Dütsch M., 2006, Lacuey N., 2018). По имеющимся данным, у пациентов указанные параметры оказываются снижены (Dütsch M., 2006).

В исследованиях с использованием симпатического кожного вызванного потенциала наиболее достоверным показателем, различающимся между группами сравнения, оказывается латентность ответа – более длительная в группе пациентов с различными формами эпилепсии (Карлов В.А., 2013, Berilgen M.S., 2004, Drake M.E., 1998, Sirrou V., 2008), в то время как амплитуда и площадь ответов обладает чрезвычайной вариабельностью даже в группе контроля (Sirrou V., 2008). В настоящее время более предпочтительным методом исследования электродермальной активности считается длительная регистрация кожной электрической проводимости, однако информативность данного метода оказывается выше преимущественно при исследовании икталных событий (Poh M.Z., 2012).

1.2.3. Взаимосвязь вегетативной дисфункции и тяжести течения эпилепсии

По-видимому, у пациентов с рефрактерным течением эпилепсии имеет место более тяжёлая вегетативная дисфункция, чем у пациентов с хорошим контролем над приступами (El-Sayed H.L., 2007, Mukherjee S., 2009), однако количество имеющихся исследований недостаточно для подтверждения данного предположения (Lotufo P.A., 2012). При отсутствии контроля над

приступами основными клиническими характеристиками, отражающими тяжесть течения эпилепсии, являются частота приступов и длительность заболевания.

Имеющиеся данные о взаимосвязи вегетативной дисфункции и частоты приступов противоречивы. Согласно одним исследованиям, большая частота приступов ассоциирована с более высоким уровнем симпатической активности (LF/HF) (Yu Y.L., 2018). Другие же исследования не находят подтверждения данной взаимосвязи (Chroni E., 2009, Lotufo P.A., 2012).

При длительности течения эпилепсии более 10 лет наблюдаются наиболее выраженные нарушения парасимпатической регуляции сердечно-сосудистой системы (Chroni E., 2009, Yildiz G.U., 2011). У пациентов с рефрактерной височно-долевой эпилепсией ВСП прогрессивно уменьшается с течением времени, чего не происходит при установленном контроле над приступами (в перспективе нескольких лет) (Suorsa E., 2011). Длительность течения эпилепсии коррелирует с выраженностью МР-признаков изменений отделов центральной нервной системы, участвующих в вегетативной регуляции – миндалевидного тела, парагиппокампальной извилины и задних областей таламуса (Wandschneider B., 2015). Длительность течения эпилепсии, частота приступов и сам факт наличия фармакорезистентности ассоциированы с увеличением представленности поздних потенциалов желудочков, являющихся маркерами риска развития тахикардий (Rejda K., 2011).

По мнению ряда авторов, дисфункция автономной регуляции сердечно-сосудистой системы обусловлена скорее самим процессом эпилептогенеза, нежели сохраняющимися припадками, о чём свидетельствует неизменность исходно сниженной вариабельности сердечного ритма при значительном урежении эпилептических приступов в результате стимуляции блуждающего нерва (Ronkainen E., 2006).

По данным одного из исследований, склероз гиппокампа и длительность заболевания в большей мере ассоциированы с парасимпатической дисфункцией, а уровень контроля над приступами и схема противоэпилептической терапии – в большей степени с симпатической дисфункцией (Koseoglu E., 2009).

1.2.4. Вегетативные нарушения у пациентов с эпилепсией в состоянии сна

Нарушения интериктальной вегетативной регуляции у пациентов с эпилепсией обнаружены не только в состоянии бодрствования, но и во время сна, в том числе среди детей. Эти изменения выражены преимущественно в REM-стадии сна и представлены снижением преимущественно парасимпатической активности по сравнению со здоровой популяцией (Ferri R., 2002,

Ronkainen E., 2005, , 2006). Более того, ряд исследователей утверждают, что именно ночью изменения variability сердечного ритма наиболее значительны (Persson H., 2007, Ronkainen E., 2005).

В одном из исследований было выявлено усиление парасимпатической активности ($HF_{n.u.}$, снижение ЧСС) во время N2 стадии медленноволнового сна среди пациентов детского и подросткового возрастов, страдающих генерализованной формой эпилепсии (Sivakumar S, 2016). Согласно утверждению авторов данной работы, у 5 пациентов, изначально расцененных как не имевших неврологической патологии, но демонстрировавших высокий уровень парасимпатической активности во сне, впоследствии развилась клиническая картина эпилепсии.

Описано также влияние субклинических разрядов эпилептиформной активности, зарегистрированных во время медленноволнового сна, на функциональное состояние вегетативной нервной системы: генерализованные разряды вызывали усиление, а фокальные височно-долевые – угнетение парасимпатической активности ($HF-RRI$, CIPA) (Brotherstone R., 2012).

Кроме того, эпилептические приступы, возникающие «вокруг сна», сопровождаются наибольшим риском развития икталных нарушений ритма и проводимости (Рублева Ю.В., 2018). Почти в 70% случаев крайнее проявление дизавтономии у пациентов с эпилепсией в виде SUDEP возникает во время сна (Ali A., 2017).

1.3. Внезапная смерть пациентов с эпилепсией (SUDEP)

Феномен внезапной смерти пациентов с эпилепсией (SUDEP, sudden unexpected death in epilepsy patients) встречается, по разным данным, с частотой от 0,35 до 2,3 случаев на 1000 человеко-лет среди данной популяции пациентов (Barot N., 2019). Как правило, SUDEP возникает после генерализованных тонико-клонических приступов, однако может встречаться интериктально, без предшествующего приступа (Lhatoo S.D., 2016). Среди факторов риска развития SUDEP указываются фармакорезистентная форма эпилепсии, большая частота тонико-клонических приступов, ранний дебют (до 16 лет) и длительность заболевания более 15 лет (Barot N., 2019, Devinsky O., 2016). Пациенты с наивысшим риском SUDEP имеют наиболее низкие показатели вегетативной регуляции сердечного ритма, в частности, отражающие парасимпатическую активность (RMSSD) (DeGiorgio C.M., 2010, Myers K.A., 2018).

Особое значение придаётся генерализованным тонико-клоническим приступам. В послеприступном периоде клинически выраженные вегетативные изменения, такие как

увеличение частоты сердечных сокращений, наблюдаются непосредственно после приступа (в течение минимум первых 15 минут) и постепенно регрессируют, однако снижение вегетативной активности (SDNN, RMSSD) длится в течение как минимум последующих 5-6 часов, при этом показатели симпатической регуляции сердечного ритма (LF-RRI) оказываются минимальными в раннем постприступном периоде (первые 10-15 минут после приступа), а парасимпатической (HF-RRI) – в позднем послеприступном периоде (5-6 часов) (Toth V., 2010). Генерализованные тонико-клонические приступы ассоциированы с более значительным и длительным увеличением частоты сердечных сокращений, с более выраженным снижением вариабельности сердечного ритма, со снижением чувствительности барорефлекса, с увеличением альтернации зубца Т, а также с более частым и значительным укорочением интервала QTс по сравнению с другими типами приступов, в том числе сложными парциальными (Toth V., 2010, Hampel K.G., 2017, Strzelczyk A., 2011, Surges R., 2010).

Патогенез SUDEP остаётся достоверно не известным, дисфункцию автономной регуляции сердечно-сосудистой и дыхательной систем рассматривают в качестве наиболее вероятного ключевого звена (Barot N., 2019, Devinsky O., 2016). Согласно патологоанатомическим исследованиям, почти половина умерших от SUDEP больных имеют очаговый фиброз кардиомиоцитов, и все – гиперемиию и отёчность лёгких той или иной степени выраженности (Natelson B.H., 1998, P-Codrea Tigaran S., 2005, Zhuo L., 2012). В соответствии с одной из гипотез, симпатическая гиперактивация может приводить к вазоконстрикции в том числе лёгочных сосудов с последующим повышением внутрикапиллярного давления и, как следствие, выходом плазмы в альвеолы и интерстиций (Sedý J., 2008).

Несмотря на большое число попыток объяснить роль вегетативной дисфункции в патогенезе SUDEP посредством постиктальной симпатической гиперактивации, в большинстве случаев, согласно результатам исследования MORTEMUS, фатальные нарушения ритма сердца не являлись тахикардиями (Ryvlin P., 2013). Был выявлен характерный для SUDEP паттерн: послеприступное учащение дыхания (более 18 в минуту), на фоне которого развиваются различные нарушения ритма, не относящиеся к тахикардиям, затем – кардиореспираторная дисфункция (например, апноэ и брадикардия) и практически сразу же за этим – асистолия (Ryvlin P., 2013). Эти данные ставят под сомнение роль симпатикотонии в качестве первичного механизма SUDEP. В ряде случаев фатальному приступу с исходом в SUDEP предшествует, наоборот, прогрессивное нарастание парасимпатикотонии (Jeppesen J., 2014, Lacey N., 2016). По-видимому, пациенты даже со схожими формами эпилепсии могут иметь различные варианты жизнеугрожающей вегетативной дисфункции (Lacey N., 2016).

В контексте изучения патогенетических механизмов SUDEP всё больше внимания уделяется феномену постиктальной генерализованной супрессии ЭЭГ (PGES, postictal generalized

electroencephalographic suppression), предположительно, свидетельствующему о нарушении функции продолговатого мозга и его витальных центров после некоторых генерализованных тонико-клонических приступов (Devinsky O., 2016, Kang J.Y., 2017). Согласно ряду наблюдений, PGES встречается у более чем у 70% пациентов (Lamberts R.J., 2013). Более продолжительные эпизоды PGES после генерализованных тонико-клонических приступов ассоциированы с большим снижением вагусного влияния на вариабельность сердечного ритма (RMSSD, HF-RR), а также с более выраженной активацией электродермальной активности, но не зависят при этом от длительности самого припадка или его тонической фазы (Freitas J., 2013, Poh M.Z., 2012, Sarkis R.A., 2015).

Впрочем, некоторые исследователи опровергают взаимосвязь продолжительности PGES с перииктальными изменениями частоты сердечных сокращений или вариабельности сердечного ритма и связывают возникновение данного феномена с пробуждением пациентов ото сна в начале припадка (Lamberts R.J., 2013). В литературе встречается описание выраженной артериальной гипотонии, возникшей после генерализованного тонико-клонического приступа и совпавшей по длительности с PGES, что позволило авторам публикации предположить вторичный характер ЭЭГ супрессии, обусловленной постиктальной гипоперфузией головного мозга (Borzogí A., 2013). Предполагается также, что изменения в работе сердечно-сосудистой и дыхательной систем, равно как и угнетение сознания, в иктальный и постиктальный периоды обусловлены угнетением серотонинергических систем ствола мозга (Zhan Q., 2016).

1.4. Вегетативные нарушения при психогенных неэпилептических приступах (ПНЭП)

Диагностика и изучение патогенетических механизмов ПНЭП являются актуальными клиническими задачами, поскольку наличие данного типа пароксизмальных состояний в ряде случаев приводит к псевдорезистентности проводимого лечения, т.е. принимается за истинную фармакорезистентность при возможном отсутствии эпилептических приступов. В некоторых случаях у пациентов может иметь место сочетание ПНЭП и эпилептических приступов, что особенно затрудняет адекватную клиническую оценку течения заболевания и эффективности проводимой терапии.

Одним из первых критериев отличия эпилептических приступов от неэпилептических, основанных на оценке вегетативной нервной системы, был предложен иктальный прирост частоты сердечных сокращений на 30% и более от исходного уровня (Opherk C., 2002). Однако

позднее были опубликованы данные, согласно которым частота сердцебиения во время приступов обоих типов достоверно не отличается и, более того, у пациентов с психогенными неэпилептическими приступами она оказывается выше в течение 30 секунд перед пароксизмом по сравнению с пациентами со сложными парциальными припадками (Reinsberger C., 2012).

Важной особенностью психогенных неэпилептических приступов представляется раннее (в течение первой минуты после приступа) возвращение частоты сердечных сокращений к предиктальному уровню, чего не наблюдается при истинных эпилептических припадках (Oliveira G.R. De, 2009, Reinsberger C., 2012).

При сравнении иктальной variability сердечного ритма во время эпилептических и психогенных приступов в первом случае выявляется большая активация симпатической системы (сердечный симпатический индекс, SCI) при более значимом снижении показателей парасимпатической активности (HF-RRI, RMSSD) (Jeppesen J., 2016, Ponnusamy A., 2012). По данным другого исследования, в ходе которого анализировалась variability сердечного ритма исключительно при психогенных неэпилептических приступах, им предшествует выраженная симпатическая активация (увеличение ЧСС), сменяющаяся усилением парасимпатической активности во время самого приступа (HF-RRI, SD1) и после него (снижение ЧСС). Кроме того, до приступа наблюдается ослабление вегетативной регуляции (SDANN, VLF-RRI), а во время (SD2) и после приступа (SDANN, VLF-RRI) – усиление (Kruijs S.J.M. van der, 2016).

Интериктальная variability сердечного ритма у пациентов с психогенными неэпилептическими приступами ниже нормы, однако достоверные различия при сравнении с больными эпилепсией выявить не удаётся (Ponnusamy A., 2011). Предпринимаются также попытки выявления специфических признаков электродермальной активности, которые могли бы помочь в дифференциальной диагностике рассматриваемых состояний (Reinsberger C., 2015).

Тем не менее, на сегодняшний день наиболее достоверным критерием диагностики психогенных неэпилептических приступов остаётся специфическая клиническая симптоматика, включающая, помимо прочего, наличие в иктальный или перииктальный период различных вегетативных симптомов, характерных для панических атак: ощущения усиленного сердцебиения, потливости, дрожи, ощущения нехватки дыхания или удушья, боли или дискомфорта в груди, тошноты или дискомфорта в животе, несистемного головокружения или предобморочного состояния, дереализации или деперсонализации, страха потерять самообладание или сойти с ума, страха смерти, парестезий, приливов жара или холода. С увеличением числа симптомов возрастает и специфичность диагностики, достигающая 65% при наличии четырёх из перечисленных жалоб (Gasca-salas C., 2016, Hendrickson R., 2014).

1.5. Влияние противозепилептической терапии на вегетативную регуляцию

1.5.1. Противозепилептические препараты (ПЭП)

Применение большинства доступных в настоящее время противозепилептических препаратов (ПЭП) ассоциировано с теми или иными сердечно-сосудистыми факторами риска (Katsiki N., 2014), а ряд ПЭП обладают прямыми кардиотропными эффектами. Например, давно известен негативный дромо- и хронотропный эффект карбамазепина, приводящий к брадикардии (Kasarskis E.J., 1992, Kennebäck G., 1991, Takayanagi K., 1990), дисфункции синусового узла (Hewetson K.A., 1986, Johnson C.D., 1997), клинически значимым нарушениям предсердно-желудочковой проводимости (Can I., 2016, Celik I.E., 2015), а в некоторых случаях даже к полной атриовентрикулярной блокаде (Hamilton D. V, 1978, Ide A., 2007, Koutsampasopoulos K., 2014) при терапевтических концентрациях вещества в крови. Более чем у половины пациентов с диагностированным отравлением карбамазепином наблюдается удлинение интервалов QRS и QTc и увеличение как систолического, так и диастолического артериального давления (Ciszowski K., 2007), имеются единичные публикации о развитии тяжёлых аритмий и желудочковой недостаточности в подобных ситуациях, в том числе с летальным исходом (Faisy C., 2000, Klimaszyk D., 2002). Не исключатся и способность фенитоина к развитию брадиаритмий (Tinuperg P., 2001, Tomson T., 1997). Несмотря на экспериментальные доказательства безопасности лакосамида с точки зрения нарушений сердечного ритма (Delaunois A., 2015), описаны случаи возникновения аритмий при введении данного препарата в схему противозепилептической терапии: желудочковой тахикардии при выполнении стресс-теста (DeGiorgio A.C., 2013), фибрилляции предсердий (DeGiorgio C.M., 2010, Kaufman K.R., 2013), синоатриальной блокады (Chinnasami S., 2013) и атриовентрикулярной блокады II степени (Nizam A., 2011). Ламотриджин также потенциально обладает аритмогенной активностью, особенно в предрасполагающих к этому условиях, таких как ацидоз (например, постиктальный) или избыточная концентрация данного препарата в крови, например, вследствие межлекарственных взаимодействий (Danielsson B.R., 2005). Имеются данные о способности прегабалина к удлинению (Alp R., 2008), а руфинамида – к укорочению интервала QTc (Schimpf R., 2012). По данным одного из исследований, пациенты, принимающие леветирацетам, имеют наиболее длинные интервалы PR и QTc по сравнению с больными, принимающими препараты других групп (Krishnan V., 2013).

Однако, в ряде случаев до сих пор нет ясности, являются ли нарушения сердечной деятельности результатом непосредственного фармакологического воздействия препарата на рецепторы структур миокарда или же они опосредованы, помимо того, изменением автономной кардиоваскулярной регуляции через центральные отделы нервной системы. В связи с этим, вопрос о возможном влиянии противоэпилептических препаратов на вегетативный баланс остаётся открытым.

Ряд исследователей сообщали о нормальном уровне вегетативной регуляции у пациентов с впервые диагностированной эпилепсией при отсутствии противоэпилептической терапии (Persson H., 2007), другие же выявили снижение вегетативной активности (LF-RRI, HF-RRI) с изменением вегетативного баланса (повышение LF/HF) у аналогичной категории пациентов (Goit R.K., 2016). Схожим образом, имеются сведения, указывающие как на увеличение variability сердечного ритма (Lossius M.I., 2007), так и на отсутствие изменений вегетативных параметров после отмены противоэпилептической терапии (Stefani M., 2013).

Наибольшее внимание исследователи уделяют препаратам группы блокаторов медленных натриевых каналов, как наиболее опасным с точки зрения аритмогенности и риска развития сердечно-сосудистой патологии. Спектральный анализ variability сердечного ритма показал снижение как симпатической, так и парасимпатической активности (SDNN, TP-RRI, VLF-RRI, LF-RRI, HF-RRI) после начала приёма карбамазепина (Persson H., 2003). На фоне приёма карбамазепина описаны менее выраженные реакции ЧСС и АД и более низкие значения variability сердечного ритма во время проведения кардиоваскулярных тестов по сравнению с аналогичными показателями пациентов, принимавших другие противоэпилептические препараты (Ansakorpi H., 2000, Isojärvi J.I.T., 1998). Другими исследователями, напротив, было показано, что пациенты, принимавшие карбамазепин, имели более высокую частоту сердечных сокращений во время ортостатической и прессорной (лицевой) холодной проб по сравнению с непринимавшими данный препарат (Devinsky O., 1994).

Политерапия противоэпилептическими препаратами рассматривается в качестве независимого фактора, приводящего к снижению variability сердечного ритма (SDNN) (Yildiz G.U., 2011). В 60% из всех достоверно задокументированных случаев икталльной асистолии пациенты получали политерапию (Lende M. van der, 2016). Была установлена связь политерапии с появлением поздних потенциалов желудочков на сигнал-усреднённой электрокардиограмме (Rejda K., 2011), а также с укорочением интервала QTc в среднем на 20 мс (Krishnan V., 2013), что говорит о нарушении электрофизиологических свойств миокарда. Впрочем, пациенты, получающие политерапию, как правило, характеризуются и более тяжёлым течением эпилепсии, что само по себе может влиять на состояние вегетативной регуляции.

По данным мета-анализа исследований, опубликованных до июля 2011 года, достоверных различий в показателях симпатической и парасимпатической активности между пациентами, получающими противоэпилептическую терапию, и больными эпилепсией без лечения выявлено не было, хотя имелась тенденция к снижению мощности низкочастотного спектра (LF-RRI), отражающего преимущественно симпатическую модуляцию сердечного ритма, среди пациентов с фармакотерапией (Lotufo P.A., 2012). Стоит заметить, впрочем, что в упомянутом мета-анализе разделения пациентов по группам принимаемых препаратов не проводилось, что отчасти могло повлиять на результат. Остался не отражён, к тому же, и собственно вегетативный баланс.

Топирамат и зонисамид способны вызывать гипогидроз (Carolis P. De, 2003, Cerminara C., 2006, Devinsky O., 2004), а у пациентов, принимающих топирамат, чаще наблюдаются отклонения от нормы показателей симпатического кожного вызванного потенциала (Sirrou V., 2008) что, впрочем, скорее всего обусловлено непосредственным воздействием лекарственных средств на клетки эккриновых потовых желёз.

Несмотря на ряд сообщений о возможной роли отдельных противоэпилептических препаратов, в частности – ламотриджина и карбамазепина, в развитии феномена SUDEP (Aurlien D., 2007, Timmings P.L., 1998), убедительные доказательства такой связи на данный момент считаются отсутствующими (Hesdorffer D.C., 2012, Tomson T., 2008, Walczak T., 2003). Более того, более чем в 2/3 случаев SUDEP в крови определялся субтерапевтический уровень антиконвульсантов (George J.R., 1998, Lathers C.M., 2011). Как справедливо заметил Aurlien (2016), в некоторых исследованиях взаимосвязь противоэпилептических препаратов с повышенным риском внезапной смерти скорее обусловлена неверным подбором лекарственного средства, что приводит к недостаточной его эффективности или провокации кардиальных побочных эффектов у генетически предрасположенных пациентов – в частности, у женщин с идиопатической генерализованной эпилепсией при назначении ламотриджина (Aurlien D., 2016). В любом случае, в настоящее время контроль над приступами считается приоритетной задачей, позволяющей снизить риск внезапной смерти значительно эффективнее, нежели путём уменьшения количества принимаемых противоэпилептических препаратов, при этом приём антиконвульсантов в эффективной дозировке оправдан даже в случае фармакорезистентного течения эпилепсии (Ryvlin P., 2011).

1.5.2. Стимуляция блуждающего нерва

Отдельного внимания заслуживают исследования, посвящённые оценке эффекта стимуляции блуждающего нерва на состояние вегетативной регуляции. Считается, что правый блуждающий нерв в большей степени оказывает регулирующее воздействие на работу сердца, поэтому при установлении стимулятора с целью противоэпилептической терапии принято задействовать левый блуждающий нерв. Однако даже в этом случае были выявлены значимые, хотя и индивидуально различающиеся, эффекты данного терапевтического метода на частоту сердечных сокращений и вариабельность сердечного ритма (Frei M.G., 2001). Позднее было показано, что стимуляция блуждающего нерва модулирует как парасимпатическую, так и симпатическую активность (LF-BPsys, LF-RRI, HF-RRI), а также влияет на параметры нелинейного анализа вариабельности сердечного ритма (Gutiérrez-Maldonado E., 2018, Stemper B., 2008). Эффект, оказываемый стимуляцией блуждающего нерва на автономную регуляцию сердечно-сосудистой системы, большинством авторов расценивается как позитивный. Так, после имплантации стимулятора в ряде случаев наблюдается уменьшение симпатической (LF-RRI) или повышение парасимпатической (HF-RRI) активности (Cadeddu C., 2010, Schomer A.C., 2014). Стимуляция блуждающего нерва приводит также к уменьшению уровня альтернации зубца T, вплоть до нормальных значений (Schomer A.C., 2014, Verrier R.L., 2016).

Впрочем, целый ряд исследований не показал изменений сердечного ритма или его вариабельности даже спустя год после установления стимулятора (Ronkainen E., 2006, Verrier R.L., 2016). В целом, последние исследования оценивают эффект стимуляции блуждающего нерва на вегетативную регуляцию сердечно-сосудистой системы как умеренный и клинически не значимый, а противоположные предшествующие результаты связывают с методологическими ошибками исследований (Garamendi-Ruiz I., 2019).

В последнее время возрастает интерес к анализу вариабельности сердечного ритма с целью определения вероятности положительного ответа на имплантацию стимулятора блуждающего нерва. Низкая автономная активность на дооперационном этапе ухудшает прогноз в отношении эффективности данного метода лечения (Liu H.Y., 2018). Ранее схожие результаты были опубликованы в отношении оперативного лечения височно-долевой эпилепсии: пациенты с неблагоприятным исходом оперативного вмешательства (II-IV классы по Engel) исходно имели сниженные показатели BCP (SDNN, TP-RRI, VLF-RRI и LF-RRI), а то время как пациенты с успешным исходом (I класс по Engel) не отличались от контрольной группы ни до, ни после оперативного лечения, что говорит об изначальной предрасположенности пациентов к той или

иной степени эффективности данного метода терапии, в определении которой может помочь анализ variability сердечного ритма (Persson et al., 2005).

1.6. Патогенез вегетативной дисфункции при эпилепсии

1.6.1. Симпатическая и парасимпатическая активность

Патогенетическая взаимосвязь эпилепсии и автономной дисфункции до конца не ясна и остаётся предметом тщательного изучения. В основе понимания изменений со стороны сердечно-сосудистой системы при эпилепсии (равно как и при иных болезнях мозга) лежит концепция оси «мозг-сердце», постулирующая наличие высших корковых и подкорковых центров регуляции сердечной деятельности и артериального давления (Chen Z., 2017, Nagai M., 2010, Templin C., 2019).

Иктальная тахи- или брадикардия обусловлены преобладанием симпатической или, соответственно, парасимпатической активности, что давно подтверждено как экспериментально на моделях животных (Benowitz N.L., 1986, Mameli O., 2006), так и исследованиями пациентов с эпилепсией (Meierkord H., 1994, Smaje J.C., 1987). Известен феномен развития кардиомиопатии Такоцубо в результате судорожных приступов или эпилептического статуса, который исследователи связывают с резким повышением симпатической активности во время приступа (Finsterer J., 2014, Legriel S., 2008, Lemke D.M., 2008).

Если симпатическая активация представляется естественной реакцией ВНС в ответ на стрессовое событие в виде эпилептического приступа, то объяснить развитие иктальной парасимпатической активации в виде брадикардии труднее. Помимо гипотезы о вовлечении в эпилептическую активность областей мозга, ответственных за парасимпатическую регуляцию, высказывалось предположение о вторичном характере брадикардии вследствие апноэ во время приступа (Nashef L., 1996, Rocamora R., 2003, Schuele S.U., 2007, Tinuper P., 2001). Затруднительно, однако, объяснить с данной точки зрения случаи, когда иктальная брадикардия наблюдается при отсутствии эпизодов апноэ (Britton J.W., 2006, Tinuper P., 2001), или случаи тахикардии, возникающей вследствие апноэ (Nashef L., 1996).

Более сложный вопрос: может ли эпилепсия как таковая, как хроническое заболевание головного мозга, влиять на автономную регуляцию организма? Некоторые данные указывают на

первичную роль в развитии вегетативных нарушений непосредственно процесса эпилептогенеза, нежели продолжающихся эпилептических приступов (Ronkainen E., 2006).

Одна из гипотез предполагает, что сущность интериктальных изменений вегетативной регуляции заключается в дисбалансе симпатической и парасимпатической систем, с преобладанием первой, в результате регулярно повторяющейся эпилептической активности, вызывающей изменения в центральных отделах вегетативной нервной системы (Sevcencu C., 2010). Ещё в 1987 году Lathers с коллегами продемонстрировал на животных моделях определённую синхронизацию спайков с разрядами постганглионарных кардиальных симпатических нервов (феномен “lock-step”, «нога в ногу»), вовлечение кардиальных волокон блуждающего нерва при этом наблюдалось значительно реже (Lathers C.M., 1987). Экспериментально на моделях крыс выявлена отрицательная корреляция количества спайк-волновых разрядов с функциональными возможностями сердечной мышцы, причём ключевым звеном кардиальной дезадаптации во время усиления эпилептиформной активности автор называет снижение парасимпатической активности (RMSSD) и variability сердечного ритма в целом (SDNN) (Мамалыга М.Л., 2014). Однако, наиболее драматическое проявление дизаутономии при эпилепсии – SUDEP – как минимум в ряде случаев ассоциируют, наоборот, с чрезмерным нарастанием парасимпатической активности (Jeppesen J., 2014, Lacuey N., 2016).

1.6.2. Локализация эпилептогенного очага

Вероятно, эпилептическая активность может оказывать различное воздействие на состояние вегетативной нервной системы в зависимости от локализации и латерализации очага. Зависимость изменений вегетативной регуляции и их характера от полушарного расположения патологической активности не всегда удаётся достоверно выявить, и этот вопрос до сих пор остаётся объектом дискуссий (Ansakorpi H., 2000, Assenza G., 2015). По некоторым данным, правополушарное расположение эпилептогенного очага в большей степени влияет на variability сердечного ритма (Behbahani S., 2016, Massetani R., 1997, Tomson T., 1998) и частоту сердечных сокращений (Mañka-Gaca I., 2016), нежели левополушарное.

Межполушарная асимметрия автономной сердечно-сосудистой регуляции была изучена во время проведения интракаротидной амобарбиталовой инактивации полушарий у пациентов с резистентностью к противоэпилептической терапии (Hilz M.J., 2001). Инактивация правого полушария вызвала снижение артериального давления и повышение мощности высокочастотного спектра variability артериального давления (HF-BPsys) и variability

сердечного ритма (HF-RRI), отражающего парасимпатическую активность. Инактивация левого полушария привела к повышению частоты сердечных сокращений, артериального давления и мощности низкочастотного спектра variability обоих показателей (LF-BP_{sys}, LF-RRI), отражающего симпатическую активность, а также к снижению чувствительности артериального барорефлекса почти на 30%. Полученные данные позволили авторам исследования предположить правополушарное расположение высших центров симпатической регуляции и левополушарное расположение парасимпатических центров и структур, ответственных за поддержание чувствительности барорефлекса, что согласуется с результатами ряда других работ (Ghchime R., 2016, Oppenheimer S.M., 1992, Yoon B.W., 1997, Zamrini E.Y., 1990).

Однако нельзя исключить зависимость расположения высших центров автономной регуляции от доминантности полушарий, а не просто от стороны тела. Так, описаны прямо противоположные тренды изменения показателей variability сердечного ритма у пациентов с левополушарным расположением эпилептогенного очага после оперативного вмешательства на височной доле: у пациента-правши наблюдалось нарастание симпатической активности, а у пациента с левшеством – парасимпатической (Lacuey N., 2016). Таким образом, парасимпатическая регуляция может зависеть от функциональной активности доминантного полушария, а симпатическая – от субдоминантного.

Был проведён ряд исследований с целью выявления корковых и подкорковых структур, которые, будучи вовлечёнными в патологическую активность, могут влиять на отделы продолговатого мозга, отвечающие за кардиоваскулярную регуляцию. Ключевыми областями коры головного мозга, участвующими в вегетативной регуляции, традиционно считаются структуры лимбической системы и островковая доля. В 1968 году Nelson и Ray провели анализ экспериментальных и клинических наблюдений остановки дыхания во время эпилептических разрядов или ятрогенной стимуляции структур лимбической системы (Nelson D.A., 1968). В 1996 году было показано, что электрическая стимуляция структур лимбической системы приводит к усилению электродермальной активности на ипсилатеральной стороне тела, чего не наблюдалось при стимуляции конвекситальной коры (Mangina C.A., 1996). Исследования на животных показали, что стимуляция ростральных отделов островковой доли оказывает вазодилатационный эффект (Cechetto D.F., 1990). Позднее было проведено значимое исследование, согласно результатам которого, стимуляция левополушарной островковой коры вызывает у людей урежение частоты сердечных сокращений и вазодилатацию, а стимуляция правополушарной островковой коры – наоборот, учащение сердцебиения и вазоконстрикцию (Oppenheimer S.M., 1992).

Ряд исследователей роль высшего центра автономной регуляции сердечно-сосудистой системы отводят именно островковой коре (Nagai M., 2010), что частично находит

подтверждение в клинических наблюдениях аритмий, возникающих при поражении островковой доли (Christensen H., 2005, Seeck M., 2003, Tayah T., 2013). У пациентов, перенёсших резекцию островковой доли, описаны сниженные значения параметров вегетативной регуляции, при этом в случаях правополушарного поражения наблюдалась более высокая симпатическая активность (LF-RRI, LF/HF) (Lacuey N., 2019), что расходится с широко принятым ранее представлением о правополушарной локализации структур, ответственных за симпатическую регуляцию (Hilz M.J., 2001, Oppenheimer S.M., 1992).

Пристальное внимание исследователей привлекают также структуры височной доли, в частности, лимбической системы. У лиц с височно-долевой эпилепсией по данным МРТ выявлено уменьшение объёма областей ствола мозга, содержащих центры вегетативной регуляции (Mueller S.G., 2014), а также нарушение связей между активирующими структурами ретикулярной формации и неокортексом, в частности, островковой, латеральной лобной, задней височной и оперкулярной корой (Englot D.J., 2017). Таким образом предполагается, что патологические процессы в височной доле влияют на структурно-функциональные свойства ствола мозга.

Сообщалось, что успешное оперативное вмешательство на височной доле приводит к снижению показателей, отражающих симпатическую активность (LF-BPsys, LF-RRI, LF/HF), и чувствительности артериального барорефлекса по сравнению с дооперационными значениями у пациентов как с левополушарным, так и с правополушарным расположением патологического очага (Hilz M.J., 2002, , 2003). Однако в другом подобном исследовании преобладание парасимпатической активности ($HF_{n.u.}$) наблюдалось лишь в раннем послеоперационном периоде, тогда как позже было зафиксировано нарастание симпатикотонии (LF/HF) (Dericioglu N., 2013). Параметры ВСП значимо не изменяются при их оценке через год после резекции височной доли, вне зависимости от базового (дооперационного) уровня и исхода операции (Persson H., 2006). Представленные наблюдения заставляют рассматривать более сложные модели патогенеза кардиоваскулярной дисавтономии при эпилепсии.

Основными структурами лимбической системы являются миндалевидное ядро (амигдала), гиппокамп и поясная извилина (анатомически относится к лобной доле). Стимуляция базолатеральных отделов миндалевидного ядра вызывает повышение артериального давления и снижение частоты сердечных сокращений (Goodman J.H., 1990), а стимуляция ростральных отделов миндалевидного ядра приводит к вазодилатации и различным изменениям сердечного ритма (Gelsema A.J., 1993).

В настоящее время наибольшее внимание сосредоточено на исследовании гиппокампа. Патологическая активность, регистрируемая с помощью стереотаксической ЭЭГ в передних отделах гиппокампа и амигдале, сопровождается снижением парасимпатической модуляции

сердечного ритма, чего не наблюдается при наличии данной активности в островковой доле (Chouchou F., 2017). Задokumentирован эпизод иктальной асистолии, возникшей во время стереотаксической стимуляции левого гиппокампа с последующими разрядами эпилептической активности, вовлекшей сам гиппокамп, миндалевидное ядро и задние отделы задней длинной извилины островковой коры левого полушария (Catenoix H., 2013). Обращает на себя внимания тот факт, что у того же пациента спонтанные разряды, вовлекавшие островковую кору, но не затрагивавшие гиппокамп и миндалевидное ядро, не сопровождались брадикардией или асистолией, что позволило авторам публикации сделать вывод об обязательном вовлечении в патологический процесс гиппокампа при нарушениях сердечного ритма. В литературе встречаются указания на участие склероза гиппокампа в развитии парасимпатической дисфункции (Koseoglu E., 2009). Данные патанатомической морфометрии свидетельствуют об асимметрии парагиппокампальных извилин, наблюдаемой чаще в случаях SUDEP (Somani A., 2019).

При стимуляции поясной извилины наблюдается снижение частоты сердечных сокращений и артериального давления (Leung H., 2007). При стимуляции поля 25 по Бродману (часть поясной извилины под коленом мозолистого тела) может наблюдаться снижение систолического артериального давления, предположительно, вследствие уменьшения сердечного выброса (Lacuey N., 2018). Представленные данные указывают на определённую роль поясной извилины (в частности переднего её отдела) в снижении симпатической активности.

Практически не освещённым в литературе остаётся вопрос участия лобной доли в процессах автономной регуляции при эпилепсии. На животных моделях описано снижение частоты сердечных сокращений и артериального давления при стимуляции префронтальной коры (Sévoz-Couche S., 2006). Карлов с соавторами (2013), напротив, предложил концепцию участия лобной доли, в частности – моторной коры, в симпатическом обеспечении надсегментных центров вегетативной регуляции, что подтверждается большей амплитудой A2-волны симпатического кожного вызванного потенциала, которую исследователи ассоциирует с чисто симпатической реакцией на стимул, у пациентов с лобной эпилепсией по сравнению с больными височно-долевой эпилепсией (Карлов В.А., 2013).

Наконец, таламус, участие которого в процессе эпилептогенеза и генерализации эпилептиформной активности в настоящее время не вызывает сомнения (Guye M., 2006), также может влиять на вегетативную регуляцию, о чём свидетельствуют описания изменения частоты сердечных сокращений и артериального давления при стимуляции таламуса как животных (Mameli O., 2006), так и людей (Thornton J.M., 2002). Данные фМРТ указывают на обеднение функциональных связей правого таламуса с мостом, средним мозгом и передними отделами поясных извилин, а также межталамических связей у пациентов с большим риском SUDEP, т.е.

имеющих более тяжёлое течение эпилепсии (Tang Y., 2014). Не исключается также и роль гипоталамуса, как посредника таламического влияния на кардиоваскулярную регуляцию (Blumenfeld H., 2004).

1.6.3. Тканевые и клеточные механизмы кардиальных изменений при эпилепсии

С нарушением вегетативной регуляции сердца связывают не только тахи- или брадикардию, но и изменения электрофизиологических свойств миокарда (Lamberts R.J., 2015, Rejdak K., 2011). Патофизиологические механизмы на тканевом и клеточном уровне, которые могли бы детально объяснить взаимосвязь вегетативной дисфункции и изменений со стороны сердечно-сосудистой системы, остаются предметом тщательного изучения.

Результаты однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда с ^{123}I -метайодбензилгуанидином (^{123}I -MIBG) показали нарушение постганглионарной симпатической иннервации сердечной мышцы у пациентов с длительно текущей височной долевой эпилепсией (Druschky A., 2001). После оперативного лечения пациентов с данной формой заболевания исходно сниженное поглощение миокардом ^{123}I -MIBG оставалось неизменным в подгруппе пациентов, избавившихся от приступов, и усугублялось в случае сохранения приступов (Hilz M.J., 2003).

Полученные данные интерпретируются исследователями по-разному. С одной точки зрения, снижение поглощения миокардом ^{123}I -MIBG можно объяснить постоянной чрезмерной симпатической стимуляцией сердечной мышцы и, как следствие, преобладанием в синаптической щели катехоламинов либо повышенным высвобождением ^{123}I -MIBG при низком его аккумулировании в синапсах (Hilz M.J., 2003). Согласно мнению других авторов, имеет место симпатическая денервация сердца, которая, наоборот, приводит к повышенной чувствительности адренорецепторов миокарда, что объясняет чрезмерную реактивность сердца в ответ на симпатические стимулы во время эпилептических приступов (Massey C.A., 2014). Кроме того, симпатическая денервация может объяснять также икталную асистолию (Kerling F., 2009).

Исследования на животных моделях показали, что эпилептогенез влияет на экспрессию ионных каналов в сердце, вероятно, вследствие изменения вегетативной регуляции и повышения симпатического тонуса, т.е. предполагается возможность развития приобретённой каналопатии миокарда у пациентов с эпилепсией (Li M.C.H., 2019). Объясняется данная гипотеза тем, что адренергические агонисты способны активировать некоторые факторы транскрипции и трансляции белков ионных каналов (Li M.C.H., 2019).

1.6.4. Патогенез некардиальных вегетативных нарушений

Значительно меньше известно о патогенезе дисфункции в других сферах вегетативного обеспечения. Нарушения дыхания, включая брадипноэ, апноэ, гипервентиляцию и диспноэ, описаны при различной локализации и латерализации эпилептогенного очага, что не позволяет сделать вывод о конкретных структурах, ответственных за возникновение данных симптомов (Fogarasi A., 2006). Одна из предполагаемых структур, «ответственных» за респираторные нарушения – миндалина, стимуляция которой, помимо изменений сердечного ритма, также приводит к апноэ и снижению сатурации крови кислородом (Dlouhy B.J., 2015).

Апноэ представляет особый интерес для исследователей как предполагаемое ключевое звено внезапной смерти пациентов с эпилепсией (SUDEP). По-видимому, иктальное и постиктальное апноэ имеют различные патофизиологические механизмы (Vilella L., 2019). Иктальное центральное апноэ считается проявлением эпилептической активности на уровне коры головного мозга (Vilella L., 2019). Описана связь между апноэ и распространением эпилептической активности на противоположное полушарие, что позволяет судить о вторично-генерализованных приступах¹, в частности берущих начало в височной доле, как о факторе риска развития дыхательных расстройств (Seyal M., 2009). Постиктальное центральное апноэ связывают с постприступной стволовой дисфункцией, электрофизиологическим проявлением которой является феномен постиктальной генерализованной ЭЭГ супрессии (PGES) (Vilella L., 2019).

На данный момент не удалось получить достоверной информации о взаимосвязи таких отдельных симптомов как тошнота, рвота, отрыжка, икота, покраснение, слюнотечение, сужение зрачка с какой-либо конкретной локализацией эпилептического очага. Несмотря на то что в сумме эти вегетативные феномены чаще наблюдаются при вовлечении в эпилептическую активность височной доли, большинство из них также может возникнуть при экстратемпоральном расположении очага и вне зависимости от его латерализации. Единственным симптомом, специфичным для височных приступов, считается эпигастральная аура (Fogarasi A., 2006).

¹ Билатеральные тонико-клонические приступы с фокальным дебютом, в соответствии с классификацией ILAE 2017 года (Авакян Г.Н., 2017).

1.6.5. Центральная вегетативная нейрональная сеть

Наблюдающаяся разрозненность, а местами и противоречивость имеющихся данных, заставляет задуматься о преимущественном значении в развитии вегетативной дисфункции не столько поражения отдельных нейрональных структур, сколько их связей между собой, что подтверждается отдельными клиническими наблюдениями (Catenoix H., 2013). В настоящее время представления о центральной вегетативной нервной системе не ограничиваются лишь структурами лимбической системы и островковой доли, но включают в себя понятие автономной (вегетативной) нейрональной сети (Valenza G., 2017) или, в более широком понимании, гомеостатической нейрональной сети (Edlow B.L., 2015), которые объединяют островковую долю, гиппокамп, миндалевидное тело, энторинальную область, поясную извилину, префронтальную кору, верхние височные извилины, латеральную затылочную кору, предклинье, таламус, скорлупу и паллидум, а также стволовые центры вегетативной регуляции.

Имеются свидетельства, что нарушения связей между областями мозга, относящимися к вегетативной нейрональной сети, могут играть роль в развитии кардиальной патологии (Templin C., 2019). Эпилептогенез в настоящее время рассматривается как динамический, прогрессирующий процесс изменения мозговой ткани (Pitkanen A., 2015, Caciagli L., 2017), характеризующийся определёнными особенностями коннектома головного мозга (DeSalvo M.N., 2014, Engel J.J., 2013, Deleo F., 2018, Gleichgerrcht E., 2015, Pedersen M., 2017). Следовательно, можно предположить обусловленность вегетативной дисфункции при эпилепсии характерными изменениями связей между различными областями головного мозга, как вовлечёнными в процесс эпилептогенеза, так и участвующими в автономной регуляции организма.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

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.

Обследование пациентов состояло из нескольких этапов и включало в себя (Рисунок 1):

- консультацию невролога-эпилептолога, установление/подтверждение диагноза эпилепсии,
- неврологический осмотр по общепринятой методике (Гусев Е.И., 2009),
- консультацию психиатра-психотерапевта, тестирование по шкале депрессии Бека (Beck A.T., 1961) и шкале личностной тревоги Спилбергера (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 (Na, K, Ca, Cl, глюкоза, билирубин, АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТП, альфа-амилаза, мочевины, креатинин, холестерин),
- магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга на аппарате с мощностью магнитного поля 1,5 Тл в объеме эпилептопротокола,
- электроэнцефалографию (ЭЭГ) и видео-ЭЭГ-мониторинг с расположением электродов по стандартной международной системе «10-20», включая проведение провокационных проб (ритмическая фотостимуляция, гипервентиляция), в том числе на фоне депривации сна,
- исследование функциональной активности вегетативной нервной системы.

Рисунок 1. Схема обследования пациентов.



2.2. Критерии включения в исследование и исключения из него

Критерии включения в группу пациентов с эпилепсией

1. Возраст от 18 до 50 лет.
2. Установленный диагноз эпилепсии в соответствии с критериями Международной противозепилептической лиги от 2014 года (Fisher R.S., 2014).
3. Наличие подписанного пациентом добровольного информированного медицинского согласия на обследование и лечение.

Критерии включения в группу здоровых испытуемых

1. Возраст от 18 до 50 лет.
2. Отсутствие в анамнезе пароксизмальных состояний.
3. Наличие подписанного пациентом добровольного информированного медицинского согласия на обследование и лечение.

Критерии невключения в исследование

1. Возраст младше 18 лет и старше 50 лет.
2. Беременность и период лактации.
3. Заболевания сердечно-сосудистой, эндокринной и дыхательной систем, способные повлиять на результаты оценки вегетативной регуляции (ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, гипертоническая болезнь, клинически значимые нарушения сердечного ритма, сахарный диабет, тиреотоксикоз, ожирение 2 и более степени, хроническая обструктивная болезнь лёгких, бронхиальная астма в фазе обострения и т.п.).
4. Сопутствующие заболевания нервной системы и психической сферы, выраженность которых выступает в клинической картине на первый план (детский церебральный паралич, последствия инсульта, рассеянный склероз, деменция).
5. Оперативное вмешательство на головном мозге в анамнезе.
6. Отклонения от нормы показателей кислотно-щелочного баланса и электролитного состава крови (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^-).
7. Анамнестические данные о наличии хронической экзогенной интоксикации.
8. Приём лекарственных средств, способных значимо влиять на вегетативную регуляцию (например, трициклические антидепрессанты, нейролептики, антигипертензивные препараты), за исключением противозепилептических препаратов.

Критерии исключения из исследования

1. Выявление в период обследования любого из состояний, входящий в критерии невключения в исследование.
2. Невозможность установить точную форму эпилепсии ввиду недостатка или неудовлетворительного качества объективных данных.
3. Нарушение протокола исследования ВНС или неудовлетворительное качество записи.
4. Отказ пациента или его родственников от продолжения исследования.

2.3. Методы исследования вегетативной регуляции

2.3.1. Подготовка к исследованию ВНС

Исследование функциональной активности вегетативной нервной системы проводилось в первой половине дня (между 9:00 и 13:00) в отдельном тихом проветриваемом помещении с возможностью регуляции уровня обогрева для поддержания комфортной температуры воздуха. Накануне всех участников просили воздержаться от употребления алкоголя, кофеин-содержащих напитков и курения, им рекомендовали выспаться и запланировать лёгкий завтрак не позже чем за 2 часа перед началом исследования. Обследование лиц женского пола не проводилось в течение последних 7 дней менструального цикла с целью исключения возможного влияния колебаний гормонального фона на результаты исследования. Перед началом исследования на протяжении как минимум 15 минут все участники находились на кушетке в горизонтальном (клиностагическом) положении с целью стабилизации параметров сердечно-сосудистой системы.

На пациенте размещались:

- три электрода на верхних конечностях для регистрации 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 АД методом разгруженной артерии Пенъязя;
- плечевая манжета на правой руке с целью измерения АД по Короткову;

- лицевая маска с ультразвуковым спирометрическим датчиком с целью регистрации спирограммы (на время измерения ЧД в покое и проведения пробы с метрономным дыханием).

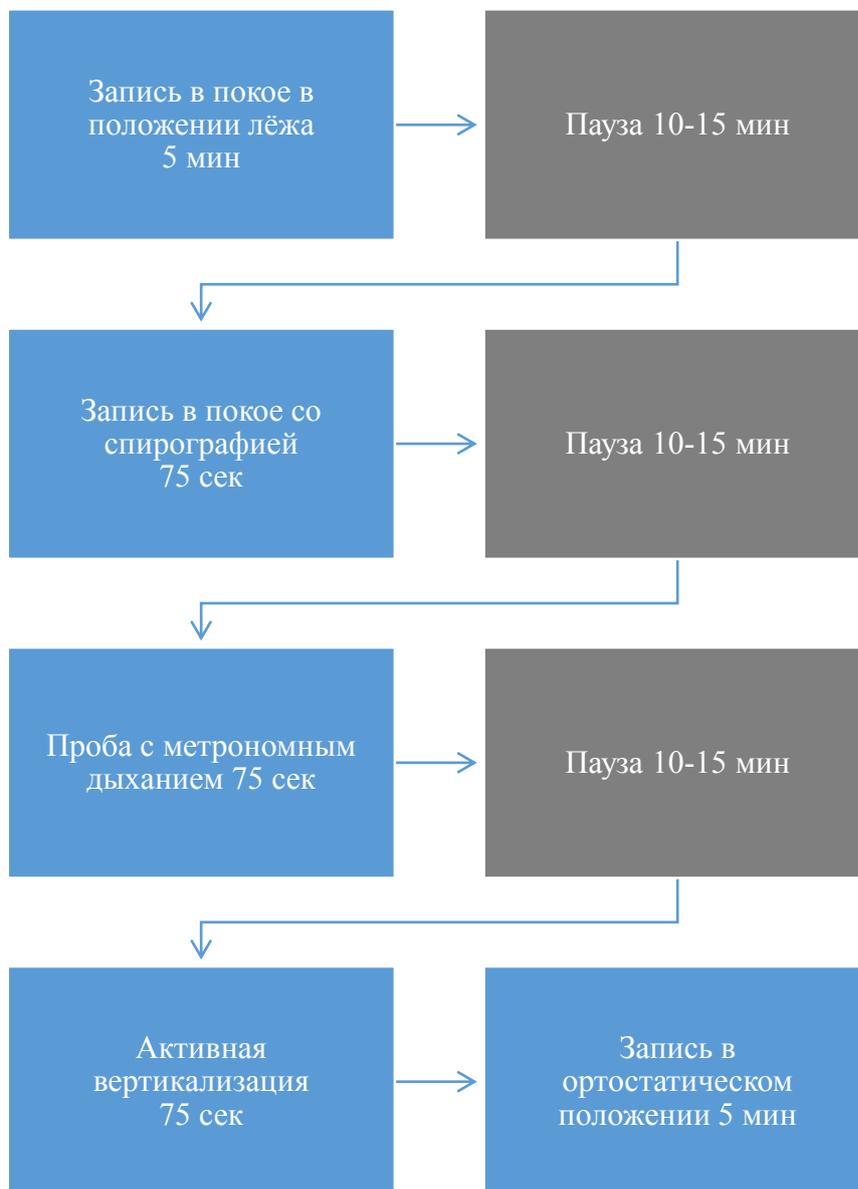
2.3.2. Протокол исследования ВНС

Исследование 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.) и включало в себя синхронную регистрацию в рамках одного программного обеспечения 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 (Рисунок 2). 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: дыхание под счёт с частотой 6 дыхательных циклов в минуту, длительность пробы составляла 75 секунд (учитывая возможность провокации эпилептического приступа на фоне длительной гипервентиляции);
- ортостатическая проба: активная вертикализация из клино- в ортостатическое положение (активный тилт-тест), время нахождения в вертикальном положении составляло 7 минут (при значимом повышении ЧСС продлевалось до 10 минут с целью исключения синдрома постуральной тахикардии); левая рука участников исследования фиксировалась с помощью плечевого косыночного бандажа в положении сгибания в локтевом суставе под углом 90° с целью исключения гравитационного влияния на давление в артериальном русле пальцев левой кисти;
- проба с изометрической нагрузкой: непрерывное удержание правой кисти в сжатом состоянии на уровне $1/3$ от максимальной силы, определяемой с помощью динамометра, в течение 3 минут (данная проба была исключена из протокола исследования в связи с неудовлетворительным качеством полученных на пилотной

выборке данных, вероятно, вследствие методологических особенностей и трудности выполнения для ряда пациентов).

Рисунок 2. Пример протокола исследования.



2.3.3. Анализ записей

Анализ проведённых записей проводился с помощью программного обеспечения САКР и включал в себя (Таблица 1):

- среднюю ЧСС на всех этапах исследования;
- усреднение сердечного комплекса PQRST на каждом этапе записи и оценку его амплитудно-временных характеристик;
- частоту дыхания и дыхательный объём;
- временной анализ variability сердечного ритма (BCP): SDNN, CV, RMSSD (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996);
- спектральный анализ BCP: TP-RRI, LF-RRI, HF-RRI, LF/HF (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996);
- спектральный анализ variability систолического артериального давления: TP-BPsys, LF-BPsys, HF-BPsys (Parati G., 1995);
- расчёт чувствительности артериального барорефлекса, 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): 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 секунды от начала пробы) к максимальной ЧСС (обычно наблюдаемой около 15 секунды от начала пробы) (Ewing D.J., 1985);
- расчёт временного интервала между максимальной и минимальной ЧСС в течение первой минуты ортостатической пробы ($T_{\max-\min}$, время парасимпатической реакции);
- расчёт времени достижения максимальной ЧСС за первые 3 минуты ортостаза от начала проведения ортостатической пробы (T_3 , время симпатической реакции), не учитывая первый пик учащения ЧСС («15 секунд», отражает рефлекторную реакцию на уменьшение преднагрузки сердца);

- отношение максимальной ЧСС за первые 3 минуты ортостаза к среднему базовому уровню ЧСС в покое (ЧСС_{3:0});
- отношение систолического АД, измеряемого по методу Короткова, на 3 и 7 минуте ортостатического положения к исходному уровню в покое (САД_{3:0} и САД_{7:0} соответственно);
- параметры дыхания: абсолютная усреднённая длительность вдоха (Ti), абсолютная усреднённая длительность выдоха (Te), относительная усреднённая длительность вдоха (Ti/(Ti+Te)), спектральный анализ variability объёма дыхания (TP, измеряется в л²) (Pivovarov V. V, 2011);
- расчёт индексов Баевского (Баевский Р.М., 2001);
- отношение максимальной ЧСС на 3 минуте изометрической нагрузки к минимальной исходной ЧСС (Ewing D.J., 1985) (данная проба была исключена из протокола исследования в связи с неудовлетворительным качеством полученных на пилотной выборке данных, вероятно, вследствие методологических особенностей и трудности выполнения для ряда пациентов).

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). Параметр pNN50 временного анализа ВСР не использовался, поскольку считается менее предпочтительным для оценки парасимпатической регуляции по сравнению с RMSSD. 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.

Проверка правильности программного определения нормальных RR интервалов проводилась для каждой записи, в случае обнаружения программных ошибок или артефактов зубцы R указывались вручную. Участки записи с наличием экстрасистол исключались из анализа. Выраженная экстрасистолия, которая делала невозможным регистрацию последовательности нормальных RR интервалов достаточной длительности (5 минут), являлась критерием исключения испытуемого из анализа. При ЧД < 8/мин (за исключением пробы с метрономным дыханием) в анализ не включались данные о мощности низко- и высокочастотных компонентно спектров variability сердечного ритма и variability артериального давления, а также их отношения (LF/HF).

Таблица 1. Параметры вегетативной регуляции сердечного ритма.

	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
	pNN50	%	Процент разностей между нормальными RR-интервалами, превышающими 50 мсек	Отражает парасимпатическую активность
Спектральный анализ ВСР	TP-RRI	мсек ²	Общая мощность (total power)	Отражает общую вегетативную активность
	HF-RRI	мсек ²	Мощность высокочастотного спектра (high frequency range), обычно 0,15-0,4 Гц	Отражает преимущественно активность n.vagus, связанную с дыханием, т.е. респираторную синусовую аритмию
	HF _{n.u.}	%	Мощность высокочастотного спектра в нормализованных единицах (normalized units)	Отражает долю высокочастотных колебаний в общем спектре после вычета колебаний очень низкой частоты (см. ниже)
	LF-RRI	мсек ²	Мощность низкочастотного спектра (Low frequency range, обычно 0,04-0,15 Гц)	Подвержен как симпатическим, так и парасимпатическим воздействиям, отражает в том числе барорефлекторную функцию

Таблица 1. Параметры вегетативной регуляции сердечного ритма (продолжение).

	Показатель	Единицы измерения	Описание	Комментарий
Спектральный анализ ВСР	LF _{н.и.}	%	Мощность низкочастотного спектра в нормализованных единицах (normalized units)	Отражает долю низкочастотных колебаний в общем спектре после вычета колебаний очень низкой частоты (см. ниже)
	LF/HF		Вегетативный баланс	Используется для косвенной оценки симпатического звена вегетативной регуляции
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	

2.3.4. Статистический анализ

Статистический анализ проводился с помощью программы IBM SPSS Statistics 23. Для проверки гипотезы о нормальности распределения наблюдений использовался 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 использовался критерий Хи-квадрат Пирсона χ^2 (Chi-square test). Сравнительный анализ по количественным переменным для двух независимых выборок проводился с помощью критерия Манна-Уитни (Mann-Whitney U-test), для большего числа выборок – с помощью критерия Краскала-Уоллиса (Kruskal-Wallis test). Корреляционный анализ проводился с помощью теста ранговой корреляции Спирмена. Критическим уровнем значимости был выбран $p=0,05$ (вероятность ошибочного отклонения нулевой гипотезы менее 5%).

2.4. Материал исследования

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 (Рисунок 3), 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).

Рисунок 3. Схема отбора пациентов для статистического анализа.



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%)

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ

3.1. Клиническая характеристика пациентов с эпилепсией

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**. Частота встречаемости различных типов приступов приведена на рисунках 4 и 5.

О наличии ауры, предшествующей развитию эпилептического приступа, сообщали 29 пациентов с фокальной эпилепсией (64,4%). Наиболее часто встречалась психическая аура, к которой были отнесены, в частности, феномены *déjà vu*, наплыва мыслей, ощущения дереализации или страха. Структура жалоб на различные типы ауры указана на рисунке 6.

Рисунок 4. Частота встречаемости различных типов приступов у пациентов с фокальной эпилепсией (n=45).

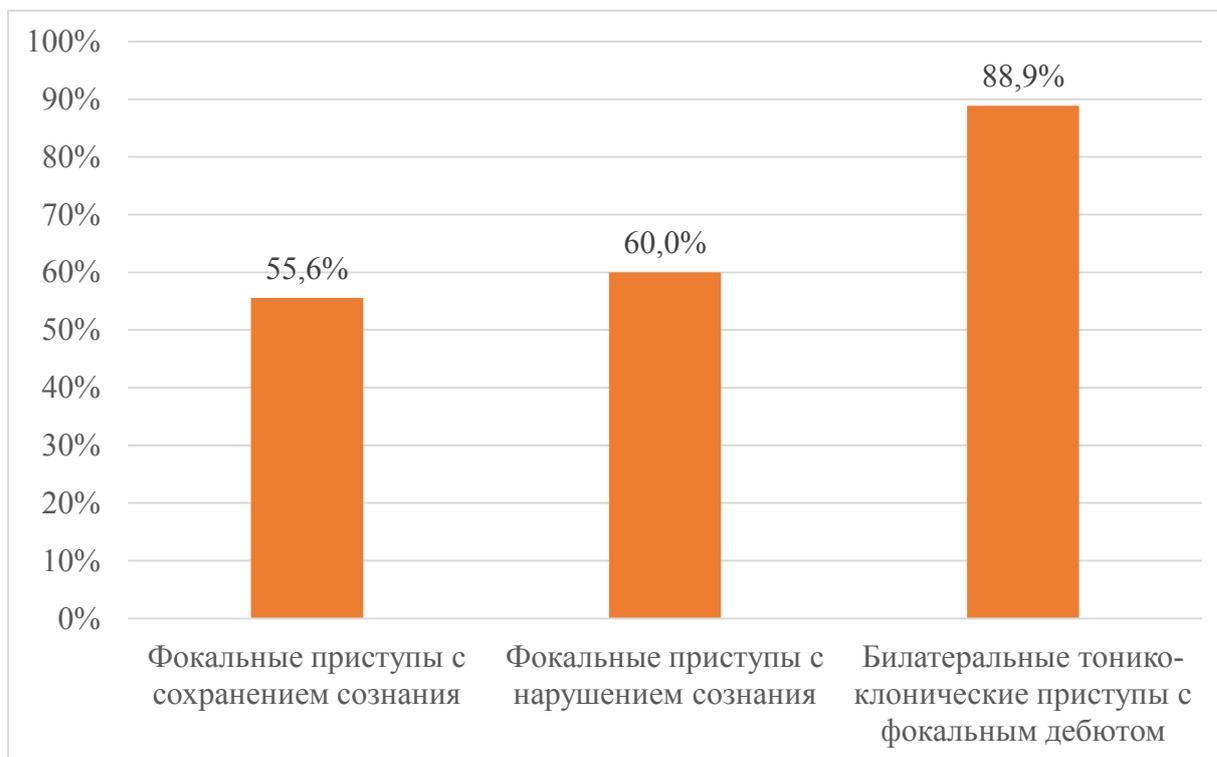


Рисунок 5. Частота встречаемости различных типов приступов у пациентов с генерализованной эпилепсией (n=20).

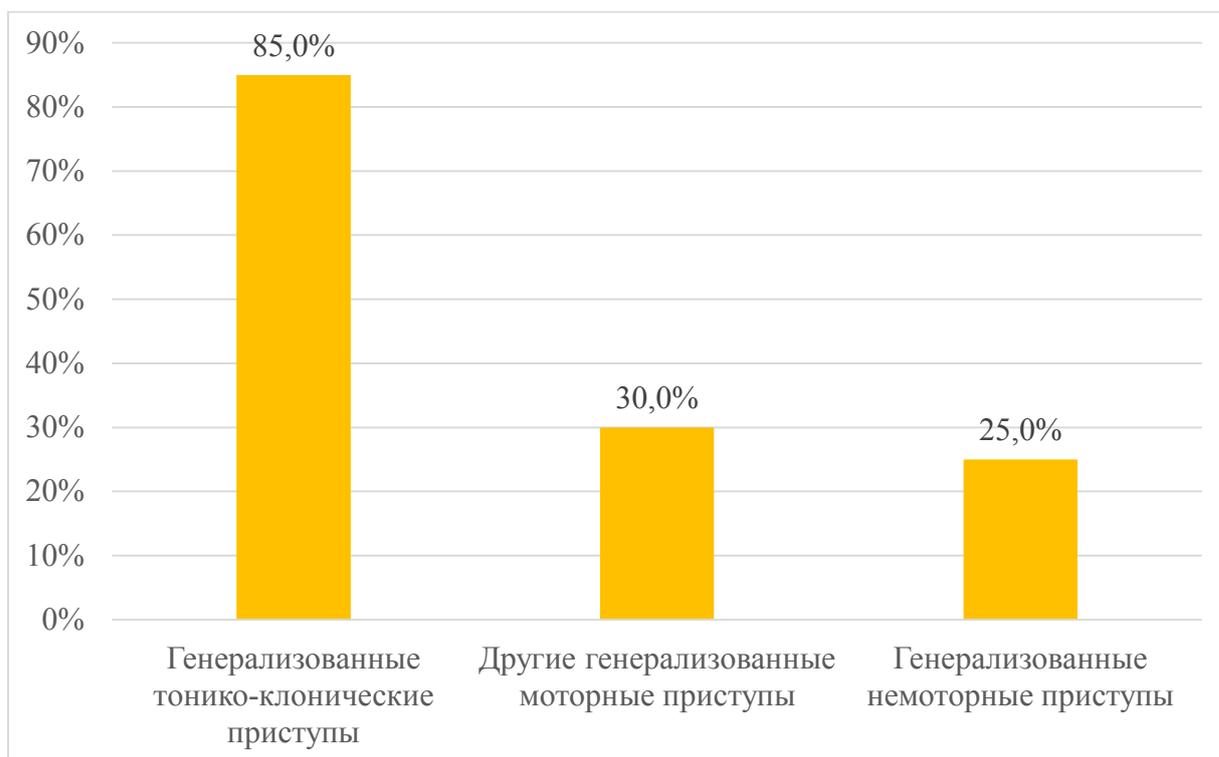
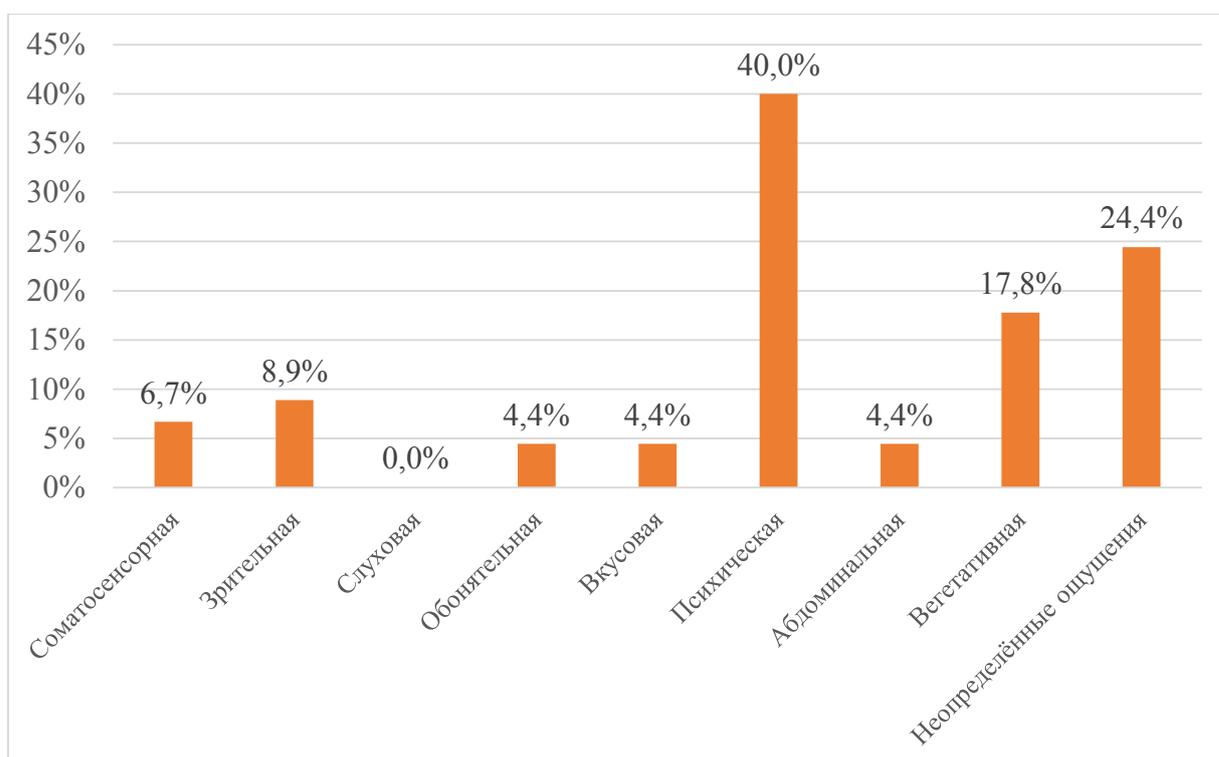


Рисунок 6. Частота встречаемости различных типов ауры у пациентов с фокальной эпилепсией (n=29).



Структурную этиологию удалось установить у 32 пациентов (71,1%) с фокальной формой эпилепсии, этиология остальных 13 пациентов (28,9%) была классифицирована как неизвестная. В зависимости от локализации структурных изменений по данным МРТ пациенты были разделены на подгруппы (Рисунок 7): 9 с поражением лобной доли (из них 2 с фокально-кортикальной дисплазией), 22 с поражением височной доли (из них 2 с корковой гетеротопией), 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.

Латерализация эпилептогенного очага по анатомическому принципу и с учётом доминантности полушарий приведена на рисунках 8 и 9.

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.

Рисунок 7. Результаты МРТ головного мозга пациентов с фокальной эпилепсией (n=45).

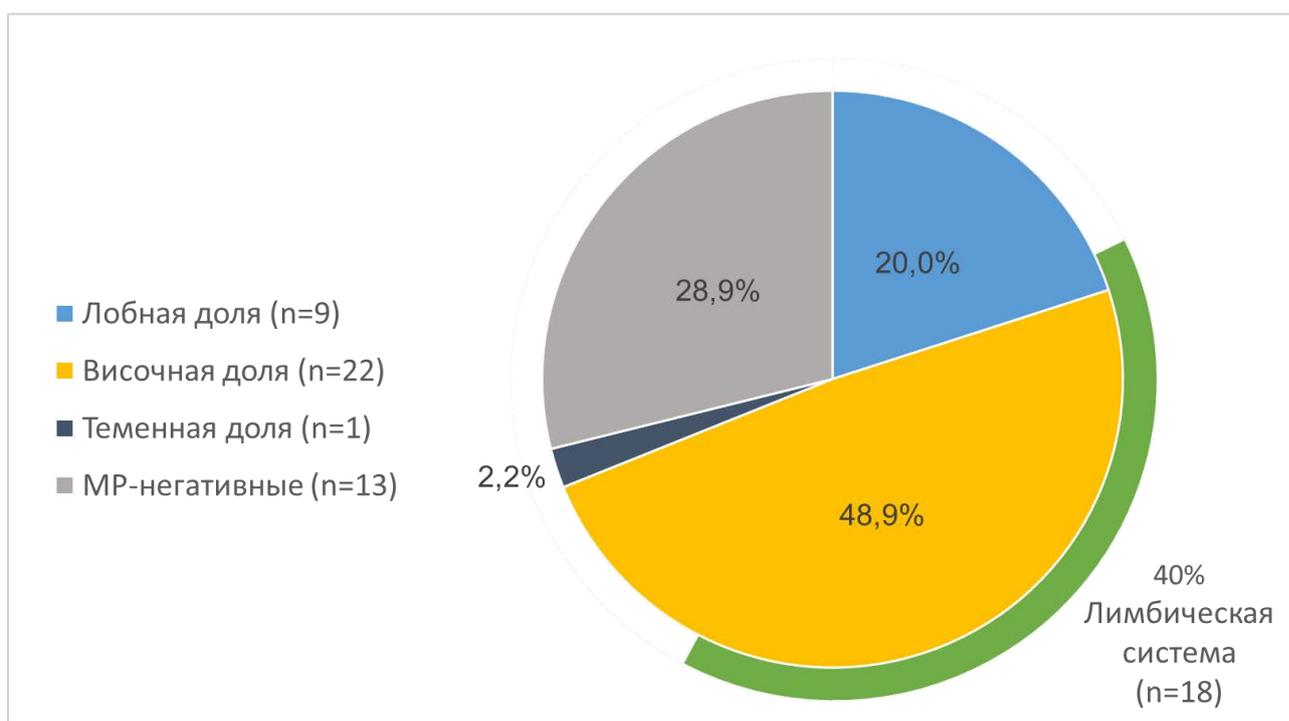


Рисунок 8. Расположение эпилептогенного очага в полушариях головного мозга по анатомическому принципу (n=45).

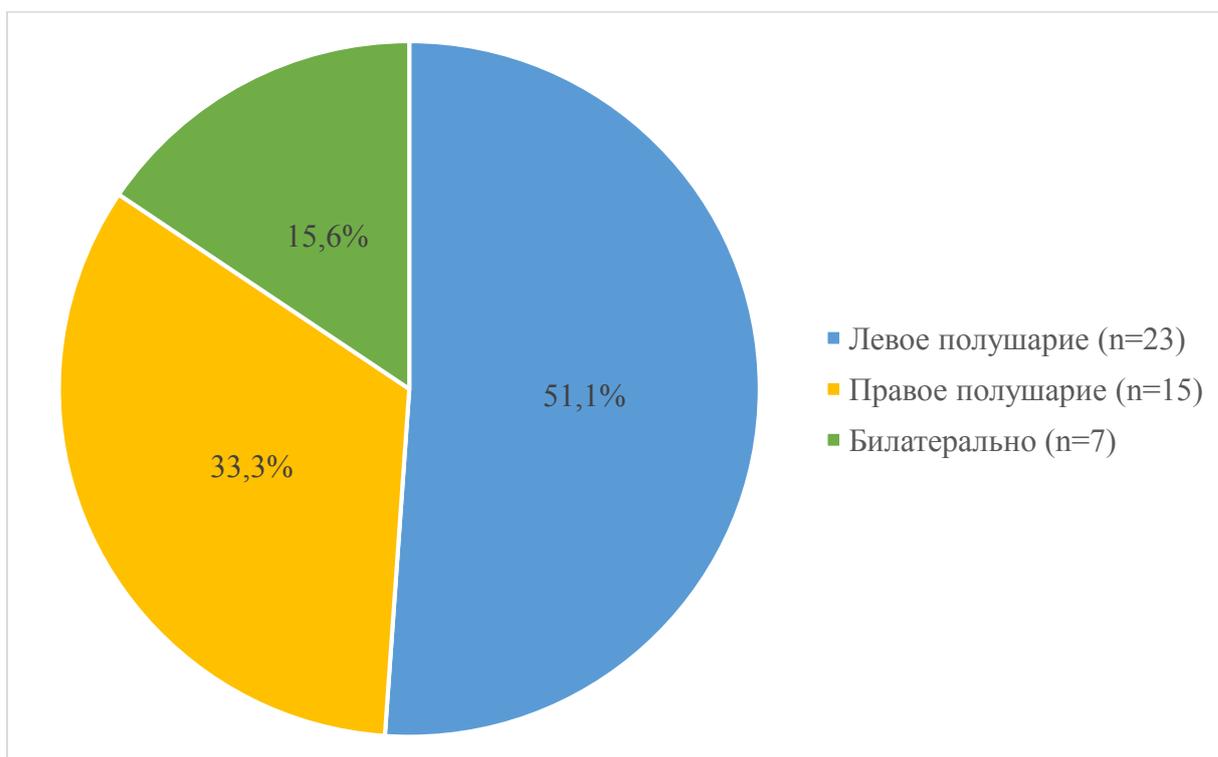
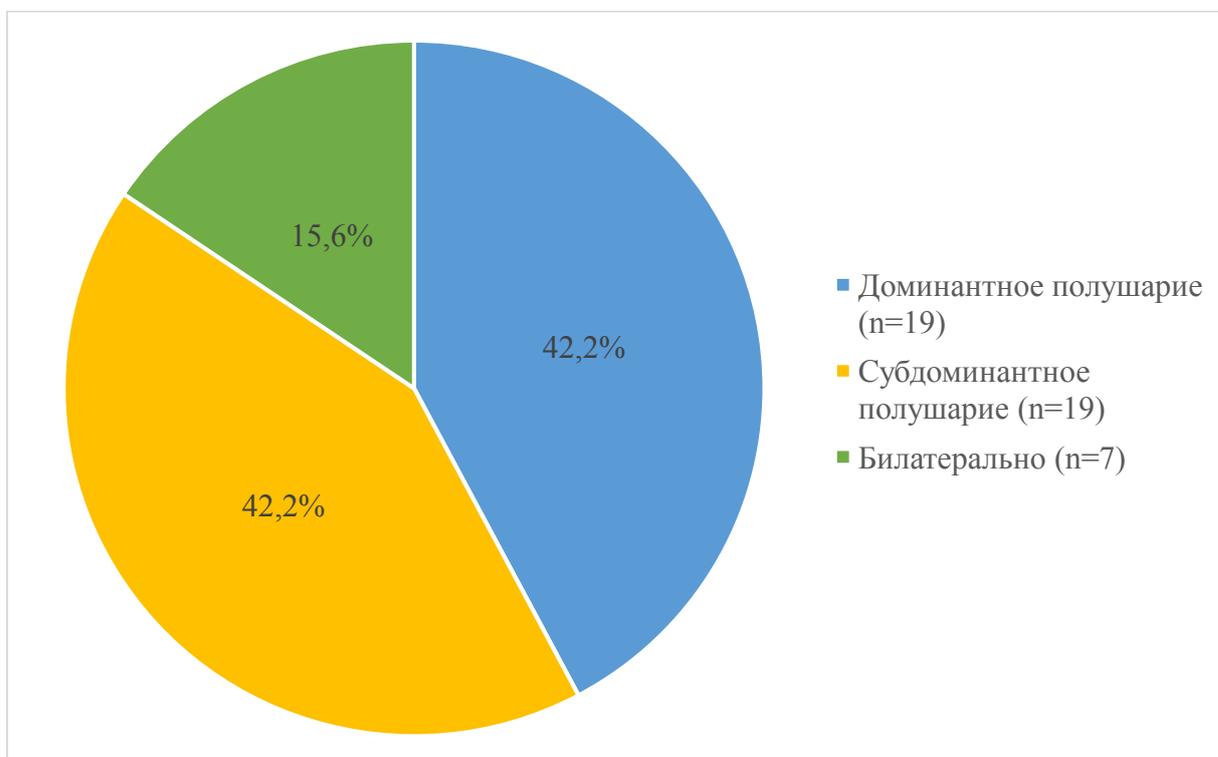


Рисунок 9. Расположение эпилептогенного очага в полушариях головного мозга по принципу доминантности полушарий (с учётом левшества) (n=45).

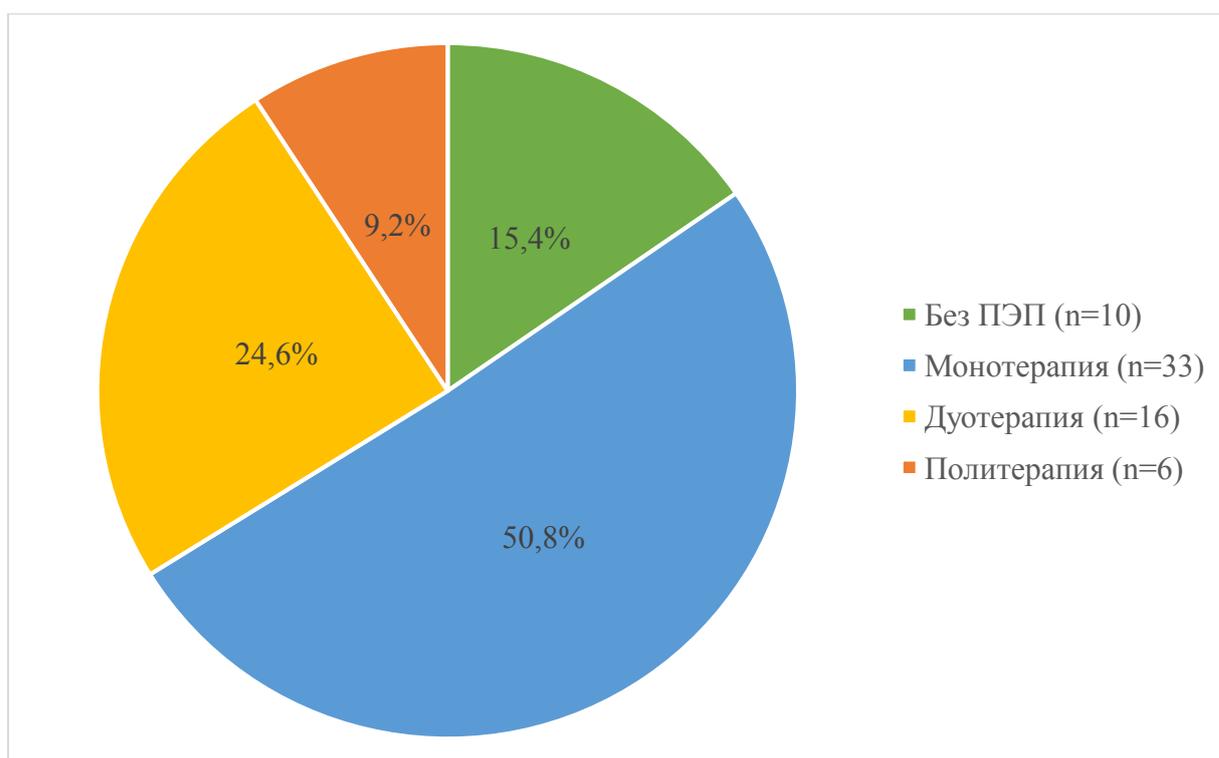


Большинство пациентов на момент исследования придерживались монотерапии. Структура всей выборки пациентов с учётом количества принимаемых противоэпилептических препаратов представлена на рисунке 10. Наиболее часто в режиме монотерапии или в составе комплексного медикаментозного лечения пациентам назначались препараты: вальпроевой кислоты (36,9%, n=24), леветирацетама (30,8%, n=20), группы блокаторов натриевых каналов (24,6%, n=16), топирамата (10,8%, n=7).

Среди всех пациентов с эпилепсией было выявлено 24 пациента (36,9%), удовлетворяющих критериям фармакорезистентности (неэффективность как минимум двух адекватно назначенных и хорошо переносимых схем противоэпилептической терапии). Только 14 пациентов (21,5%) не имели приступов в течение последнего года.

Клинически значимой очаговой неврологической симптоматики у пациентов выявлено не было.

Рисунок 10. Схемы противоэпилептической медикаментозной терапии у всех пациентов (n=65).



3.2. Клинические проявления вегетативной недостаточности у пациентов эпилепсией

Первоочередным этапом анализа полученных данных стала оценка распространённости клинических признаков вегетативных нарушений среди больных эпилепсией. В качестве объективных проявлений вегетативной недостаточности были выбраны:

- ортостатическая гипотензия (включая отсроченную),
- инициальная ортостатическая гипотензия,
- постуральная тахикардия,
- зарегистрированная во время обследования экстрасистолия (здесь были учтены также 3 пациента с выраженной экстрасистолией, исключённые из дальнейшего анализа).

Диагностика ортостатической гипотензии и постуральной тахикардии соответствовала международно принятым на момент исследования критериям (Freeman R., 2011). В соответствии с указанными критериями, в большинстве случаев под ортостатической гипотензией понимается устойчивое снижение САД не менее чем на 20 мм рт.ст. или ДАД не менее чем на 10 мм рт.ст., возникающее в течение первых 3 минут ортостатического положения (или позднее для диагностики отсроченной формы). Инициальная ортостатическая гипотензия характеризуется кратковременным снижением САД не менее чем на 40 мм рт.ст. или ДАД не менее чем на 20 мм рт.ст. в течение первых 15 секунд ортостатической пробы. Постуральная тахикардия диагностировалась в случае стойкого повышения ЧСС не менее чем на 30 уд/мин (40 уд/мин для пациентов младше 21 года) за всё время ортостатического положения.

Статистически значимых различий частоты встречаемости данных феноменов между группой всех больных эпилепсией и группой здоровых лиц выявлено не было (Рисунок 11). Сравнение с контрольной группой пациентов с фокальной и с генерализованной формами эпилепсии по отдельности также не выявило различий.

Выявление субъективных симптомов вегетативной недостаточности заключалось в сборе анамнестических данных и жалоб участников исследования, заполнении опросника на выявление вегетативных изменений по А.М. Вейну и заполнении комбинированной шкалы вегетативных симптомов-31 (COMPASS-31)², что позволило оценить следующие домены вегетативной регуляции:

- наличие синкопальных состояний;
- непереносимость ортостатической нагрузки;

² На момент исследования шкала не была валидизирована в Российской Федерации.

- вазомоторные нарушения (неадекватные изменения цвета кожи);
- секреторные нарушения (снижение или чрезмерное повышение потоотделения за последние 5 лет, 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 освещению, нарушения фокусировки взгляда).

При оценке частоты встречаемости превышающих норму значений по опроснику А.М. Вейна, частоты предъявления жалоб без учёта субъективной выраженности нарушений (Рисунок 12), а также при подсчёте суммарного балла COMPASS-31, учитывающего выраженность и характер предъявляемых нарушений, не выявлено значимой разницы между группами сравнения. 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.

Рисунок 11. Распространённость проявлений вегетативной недостаточности у здоровых лиц ($n=30$) и пациентов с эпилепсией ($n=65$ и $n=68$ для экстрасистолии), $p>0,05$ для всех симптомов.

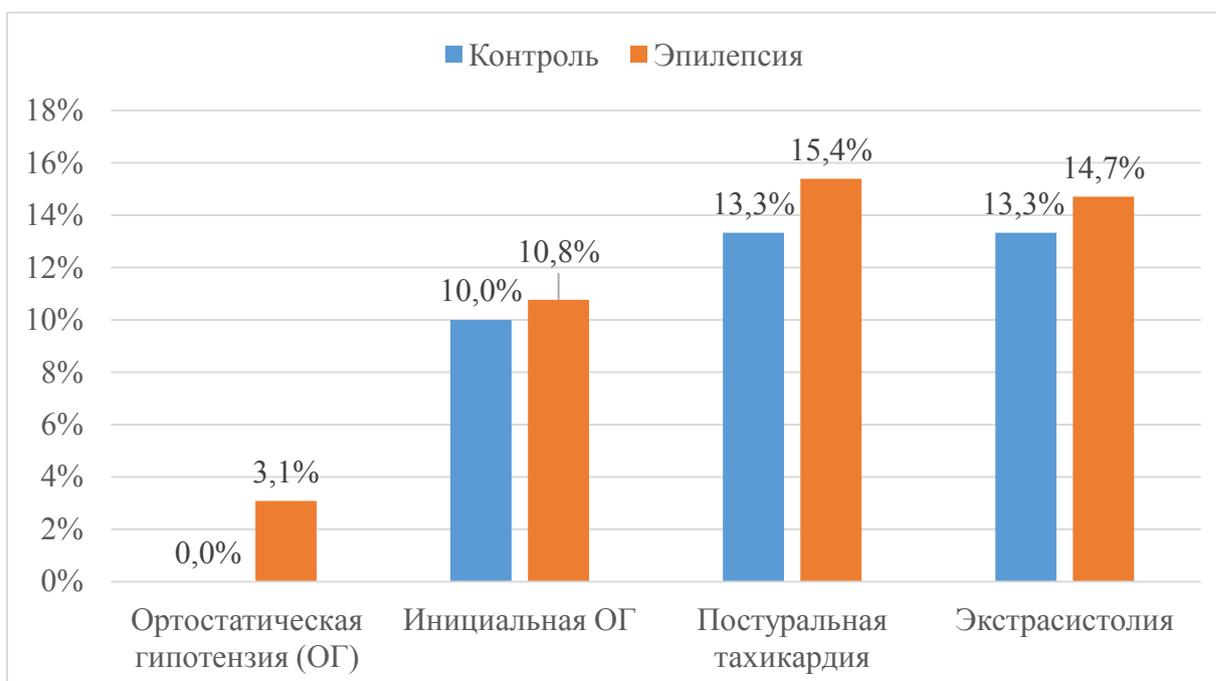
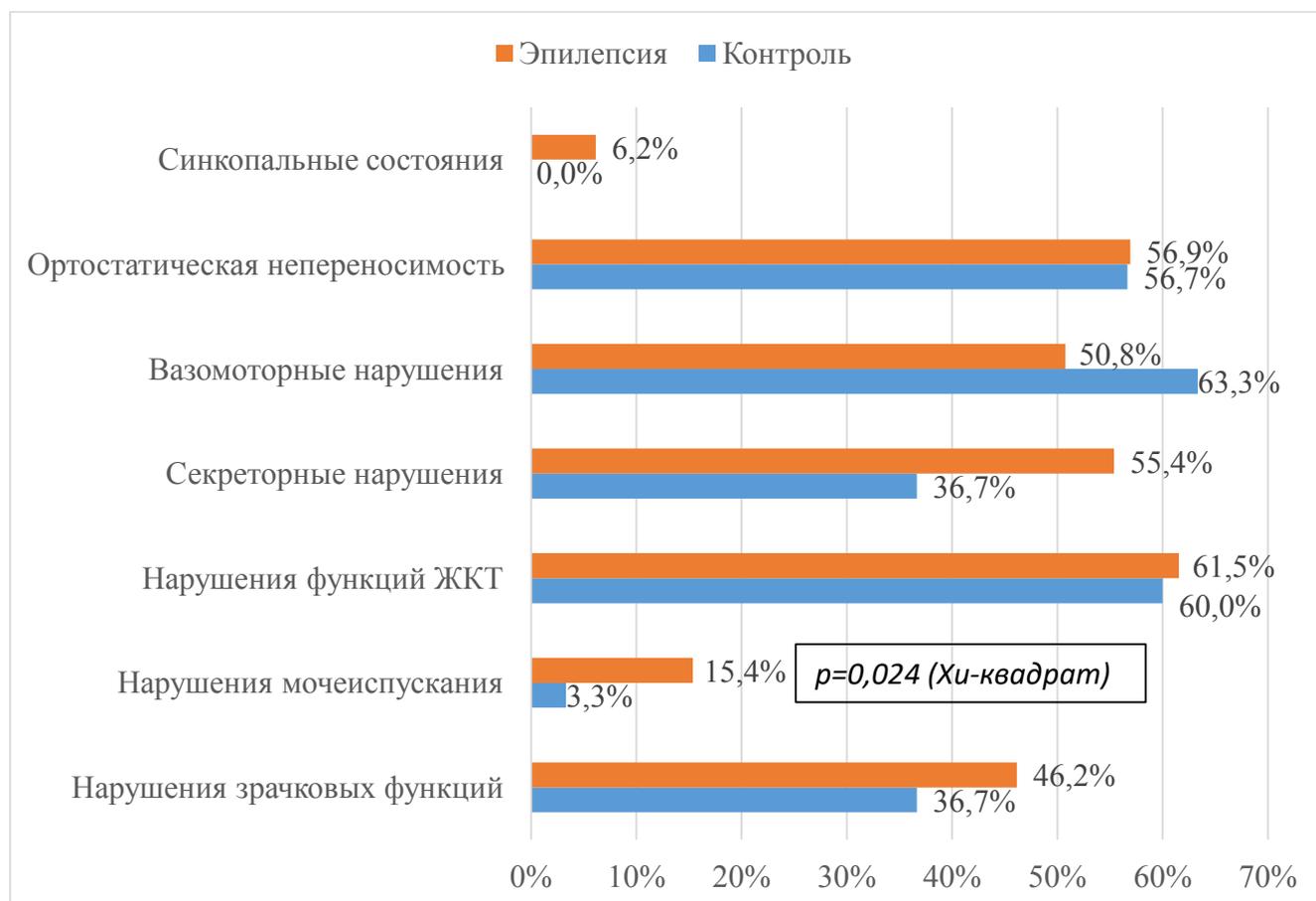


Рисунок 12. Частота предъявления жалоб на вегетативные нарушения здоровыми испытуемыми ($n=30$) и больными эпилепсией ($n=65$).



Таким образом, согласно данным нашего исследования, объективные и субъективные симптомы вегетативной недостаточности у пациентов с эпилепсией наблюдаются с частотой, близкой к таковой у здоровой популяции. Исключение могут составлять умеренные нарушения мочеиспускания, что требует подтверждения на большей выборке пациентов.

3.3. Автономная регуляция сердечно-сосудистой системы у пациентов с эпилепсией

3.3.1. Уровень вегетативной активности у пациентов с эпилепсией

Нарушения вегетативной регуляции могут и не иметь клинических проявлений, в таком случае уместнее говорить о вегетативной дисфункции, диагностика которой требует проведения инструментальных методов обследования. Мы использовали анализ вариабельности сердечного

ритма и артериального давления в покое и при проведении кардиоваскулярных тестов (см. параграф 2.3. «Методы исследования»).

Базовые параметры сердечно-сосудистой системы (ЧСС, АД), частота дыхания, а также параметры усреднённого сердечного комплекса (I отведение ЭКГ) значимо не различались между группами сравнения ($p > 0,05$ для всех параметров).

У пациентов с эпилепсией наблюдалось статистически значимое (Таблица 3):

- снижение общей вегетативной регуляции в клино- и ортостатическом положении (TP-RRI, SDNN, CV);
- снижение парасимпатической регуляции в клино- и ортостатическом положении (HF-RRI, RMSSD);
- 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.

Таблица 3. Параметры вегетативной регуляции у пациентов с эпилепсией (все формы).

Состояние	Параметр	Здоровый контроль (n=30)	Пациенты с различными формами эпилепсии (n=65)	Уровень статистической значимости
Покой лёжа	ЧСС, уд/мин	65,9 [62,5; 72,1]	70,4 [63,2; 79,1]	p=0,11
	СрАД, mmHg	89 [80,5; 92,4]	90 [85,5; 96,7]	p=0,066
	ЧД, мин ⁻¹	14 [10,4; 16]	15 [12; 17,5]	p=0,218
	SDNN, мсек	51,1 [40,6; 60]	37,1 [27,1; 50,4]	p=0,001
	CV, %	5,7 [4,54; 7,19]	4,41 [3,3; 5,69]	p=0,001
	RMSSD, мсек	27 [18,4; 49]	19,5 [11,7; 32,2]	p=0,02
	TP-RRI, мсек ²	2289 [1477; 3658]	1248 [629; 2327]	p<0,001
	LF-RRI, мсек ²	775 [371; 1338]	337 [194; 647]	p<0,001
	HF-RRI, мсек ²	688 [468; 1484]	405 [119; 911]	p=0,002
	LF/HF	0,99 [0,6; 1,67]	0,99 [0,58; 1,54]	p=0,939
	LF-BPsys, mmHg ²	8,05 [5,5; 19,2]	5,1 [2,5; 8,55]	p=0,004

Таблица 3. Параметры вегетативной регуляции у пациентов с эпилепсией (продолжение).

Состояние	Параметр	Здоровый контроль (n=30)	Пациенты с различными формами эпилепсии (n=65)	Уровень статистической значимости
Покой лёжа	БРС, мсек/ммHg	18,8 [10,8; 24,2]	11,4 [7,5; 19,15]	p=0,012
	ИВР	11,3 [6,3; 23,2]	19,6 [10; 39,6]	p=0,029
	ПАПР	3,43 [2,75; 5,45]	5,41 [3,58; 8,61]	p=0,004
	ВПР	4,37 [2,8; 6,16]	5,34 [3,69; 8,71]	p=0,054
	ИН	68,5 [34,3; 140,7]	113 [61; 289]	p=0,012
	Ti, сек	1,8 [1,54; 2,36]	1,6 [1,39; 1,89]	p=0,009
	Ti/(Ti+Te)	0,43 [0,41; 0,45]	0,41 [0,37; 0,44]	p=0,017
Метрономное дыхание	Ti, сек	4,72 [4,59; 4,91]	4,52 [4,14; 4,71]	p<0,001
	Ti/(Ti+Te)	0,48 [0,46; 0,5]	0,47 [0,44; 0,48]	p=0,008
	E:I	1,52 [1,43; 1,63]	1,43 [1,28; 1,59]	p=0,043
	LF-RRI, мсек ²	9177 [4953; 13781]	5474 [2043; 9767]	p=0,025
	БРС, мсек/ммHg	22,4 [16; 29,9]	18,5 [13,4; 26,1]	p=0,215
Ортопроба	30:15	1,52 [1,34; 1,68]	1,34 [1,19; 1,43]	p<0,001
	БРС мсек/ммHg	9,4 [6,2; 15,6]	6,55 [4,6; 9,78]	p=0,009
Ортостатическое положение	SDNN, мсек	47,9 [37,9; 52,6]	33 [25,4; 46,6]	p<0,001
	CV, %	6,25 [5,38; 7,78]	4,9 [3,71; 6,11]	p<0,001
	RMSSD, мсек	15,8 [13; 23,1]	11,8 [8,2; 16,1]	p<0,001
	TP-RRI, мсек ²	2502 [1578; 3722]	1341 [814; 2335]	p<0,001
	LF-RRI, мсек ²	1418 [596; 2216]	428 [255; 817]	p<0,001
	HF-RRI, мсек ²	292 [158; 711]	137 [62; 309]	p=0,001
	LF-BPsys, ммHg ²	18,2 [12,1; 34,3]	13,2 [6,9; 20,2]	p=0,035
	LF/HF	4,58 [1,8; 6,48]	3,22 [1,93; 5,6]	p=0,443
	БРС мсек/ммHg	7,8 [6,45; 11,5]	6,7 [4,6; 9,5]	p=0,031
	ИВР	14,1 [10; 17,6]	28,7 [14,7; 45,7]	p<0,001
	ПАПР	5,03 [4,06; 5,97]	7,39 [5,49; 10,19]	p<0,001
	ВПР	5,2 [4,02; 6,36]	7,55 [5,45; 10,64]	p<0,001
	ИН	90,6 [61,7; 137,5]	207 [115; 353]	p<0,001

3.3.2 Связь уровней тревоги, депрессии и качества сна с параметрами вегетативной регуляции у пациентов с эпилепсией

Анализ заполняемых пациентами опросников и шкал (см. параграф 2.3. «Методы исследования») выявил повышенные по сравнению со здоровыми испытуемыми уровни депрессии ($p=0,001$), личностной ($p=0,021$) и ситуативной тревоги ($p=0,005$), что могло повлиять на состояние вегетативной нервной системы больных эпилепсией (Таблица 4). 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 наличием депрессии ($BDI \geq 10$, $n=33$);
- с низким и умеренным уровнем личностной тревожности ($STAIp < 45$, $n=35$) и с высоким уровнем личностной тревожности ($STAIp \geq 45$, $n=30$);
- 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). Не удалось выявить статистически значимую корреляцию между параметрами дыхания (в частности, длительностью вдоха) и уровнем тревоги.

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]	$p=0,005$

Из иных сопутствующих факторов риска вегетативной дисфункции отдельного внимания заслуживают нарушения сна (Tobaldini E., 2013). Частота встречаемости нарушений сна среди пациентов с эпилепсией не превышала таковую у группы контроля ($p=0,201$). Тем не менее, мы провели сравнительный анализ подгрупп пациентов с неудовлетворительным ($PSQI \geq 6$, $n=33$) и с удовлетворительным ($PSQI < 6$, $n=32$) качеством сна, показавший, что неудовлетворительное качество сна ассоциировано с тенденцией к смещению вегетативного баланса (LF/HF) в сторону

симпатикотонии (1,17 [0,71; 2,38] vs 0,8 [0,55; 1,32], $p=0,082$). При этом вегетативный баланс лиц с эпилепсией и здоровых испытуемых статистически значимо не различался.

3.3.3. Связь частоты приступов и длительности заболевания с уровнем вегетативной активности у пациентов с эпилепсией

Основными клиническими характеристиками тяжести течения эпилепсии считаются частота приступов и длительность заболевания. Пациенты, испытывавшие более 1 приступа в месяц (тяжёлое течение эпилепсии по классификации (Lühdorf K., 1986)), имели более низкие показатели общей вегетативной регуляции в покое (TP-RRI, $p=0,032$; CV, $p=0,038$) по сравнению с пациентами с умеренным и лёгким течением заболевания (≤ 1 приступа в месяц по классификации (Lühdorf K., 1986)). Однако статистически значимой корреляции между частотой эпилептических приступов (всех видов приступов) и уровнем вегетативной активности выявлено не было.

Длительность течения заболевания у пациентов с различными формами эпилепсии демонстрировала слабую корреляцию с основными параметрами вегетативной регуляции (Таблица 5).

Таблица 5. Корреляция основных вегетативных параметров с длительностью течения эпилепсии у всех пациентов ($n=65$).

Состояние	Параметр	Корреляция Спирмена	Уровень статистической значимости
Покой лёжа	CV	$r_s = -0,297$	$p=0,016$
	TP-RRI	$r_s = -0,344$	$p=0,005$
	LF-RRI	$r_s = -0,332$	$p=0,007$
	HF-RRI	$r_s = -0,361$	$p=0,003$
	БРС	$r_s = -0,35$	$p=0,004$

3.3.4. 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. Пациенты с бóльшим числом принимаемых противоэпилептических препаратов демонстрировали тенденцию к снижению общей вегетативной активности в покое (SDNN, $p=0,043$; CV, $p=0,034$) и при проведении кардиоваскулярных проб (LF-VPsys при метрономном дыхании, $p=0,006$; 30:15, $p=0,05$), что отображено на рисунке 13.

У пациентов, принимавших препараты группы блокаторов натриевых каналов ($n=16$), наблюдалось снижение общей и преимущественно симпатической вегетативной активности в покое (Таблица 6).

У пациентов, получавших препараты вальпроевой кислоты ($n=24$), выявлены повышенные значения АД и ЧСС, более короткий интервал PQ, более низкие значения чувствительности спонтанного артериального барорефлекса и парасимпатической активности (RMSSD), а также смещение вегетативного баланса в сторону симпатикотонии (LF/HF) в покое (Таблица 7).

Рисунок 13. Уровни общей вегетативной активности (коэффициент вариации) у групп пациентов с различным числом принимаемых ПЭП.

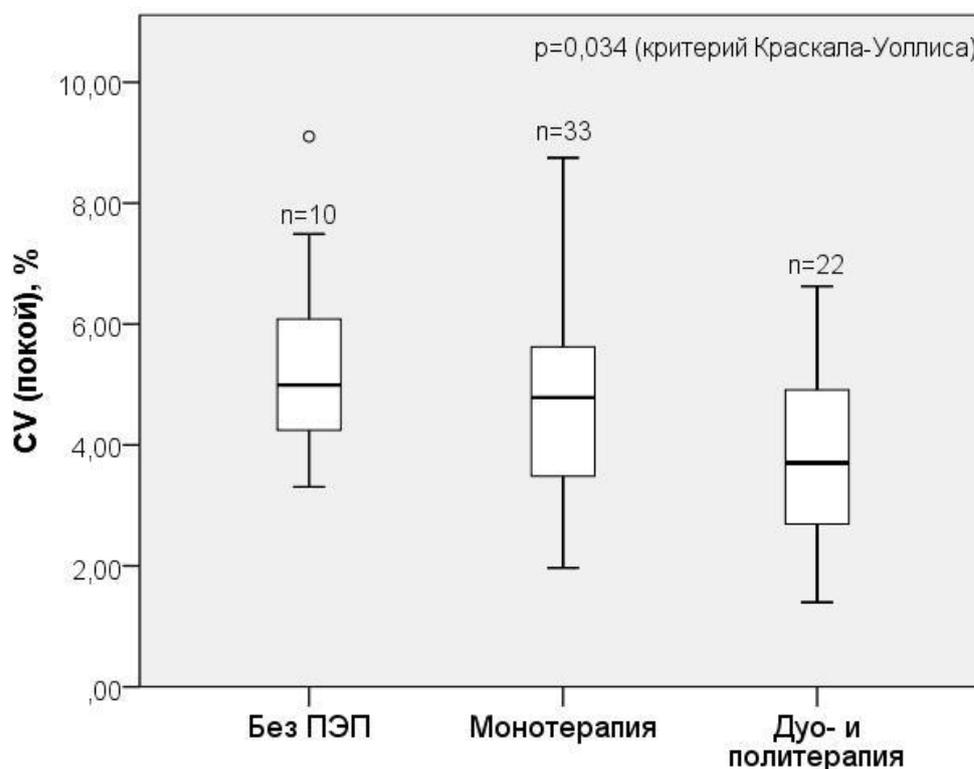


Таблица 6. Параметры вегетативной регуляции, различавшиеся у пациентов, принимавших (БНК+) и не принимавших (БНК-) ПЭП группы блокаторов натриевых каналов.

Состояние	Параметр	БНК- (n=49)	БНК+ (n=16)	Уровень статистической значимости
Покой лёжа	SDNN, мсек	41,8 [31,5; 53,6]	26,6 [18,3; 45,8]	p=0,01
	CV, %	4,78 [3,64; 5,89]	3,35 [2,56; 4,67]	p=0,004
	TP-RRI, мсек ²	1302 [806; 2559]	783 [366; 1508]	p=0,044
	LF-RRI, мсек ²	371 [241; 713]	251 [118; 364]	p=0,029
	HF-RRI, мсек ²	437 [163; 1010]	262 [76; 511]	p=0,061
	ИВР	15,3 [9,9; 31,9]	27,4 [16,5; 60,3]	p=0,033
	ВПР	4,74 [3,56; 7,29]	6,63 [4,29; 12,32]	p=0,047
	ИН	111 [57; 217]	176 [86; 411]	p=0,063
Метрономное дыхание	LF-BPsys, mmHg ²	5,2 [2,55; 9,05]	3,5 [2,43; 6,55]	p<0,001

Таблица 7. Параметры вегетативной регуляции, различавшиеся у пациентов, принимавших (БК+) и не принимавших (БК-) препараты вальпроевой кислоты.

Состояние	Параметр	БК- (n=41)	БК+ (n=24)	Уровень статистической значимости
Покой лёжа	ЧСС, уд/мин	69 [61,9; 74,3]	76,8 [65,8; 83,6]	p=0,008
	СрАД, mmHg	89 [84,5; 92,8]	96 [86,3; 100,3]	p=0,017
	PQ, мсек	145 [131; 162]	129 [117; 146]	p=0,006
	RMSSD, мсек	21,9 [14,5; 35,6]	17,5 [8,7; 22,4]	p=0,033
	LF/HF	0,81 [0,55; 1,3]	1,24 [0,81; 3,28]	p=0,007
	БРС, мсек/mmHg	13,2 [8,7; 19,5]	9,1 [6,35; 15,15]	p=0,044

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

3.3.5. Особенности вегетативной регуляции при различных формах эпилепсии

Ключевым клиническим фактором, определяющим картину заболевания, является форма эпилепсии. В настоящее время эпилепсию глобально подразделяют на фокальную, генерализованную и комбинированную формы (Scheffer I.E., 2017). В анализируемой выборке присутствовали пациенты с первыми двумя упомянутыми формами. При проведении сравнительного анализа сопоставимых по возрасту, половому составу и антропометрическим данным групп пациентов с фокальной (n=35) и генерализованной (n=20) эпилепсией, были обнаружены следующие различия:

- более низкая общая (SDNN, CV) и симпатическая (LF-BPsys) вегетативная активность у пациентов с фокальной эпилепсией (Рисунки 14 и 15);
- менее выраженная симпатическая активация при ортостатической пробе у пациентов с генерализованной эпилепсией (LF/HF) (Рисунок 16).

Рисунок 14. Уровень общей вегетативной активности у пациентов с фокальной и генерализованной формами эпилепсии.

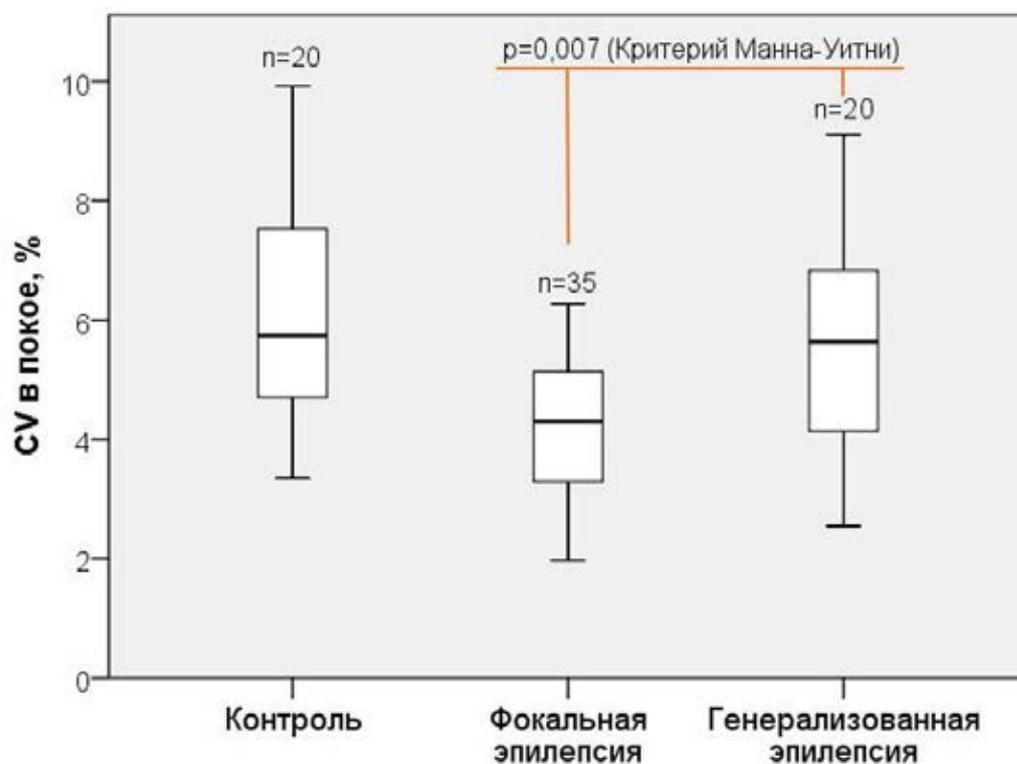


Рисунок 15. Уровень симпатической активности у пациентов с фокальной и генерализованной формами эпилепсии.

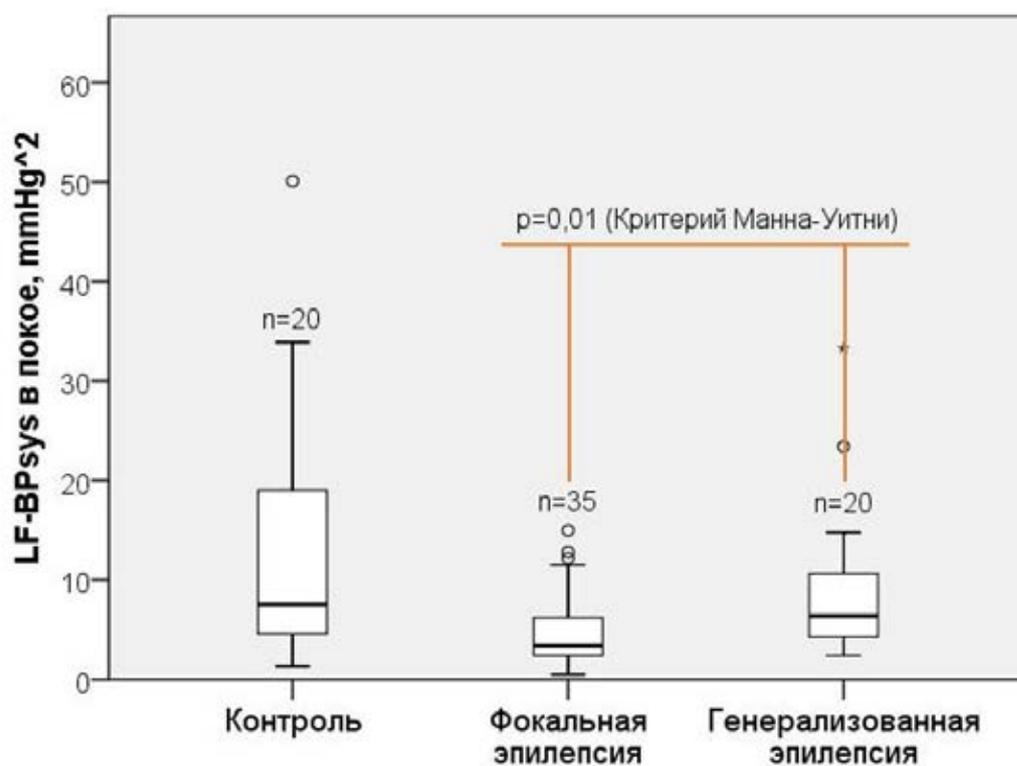
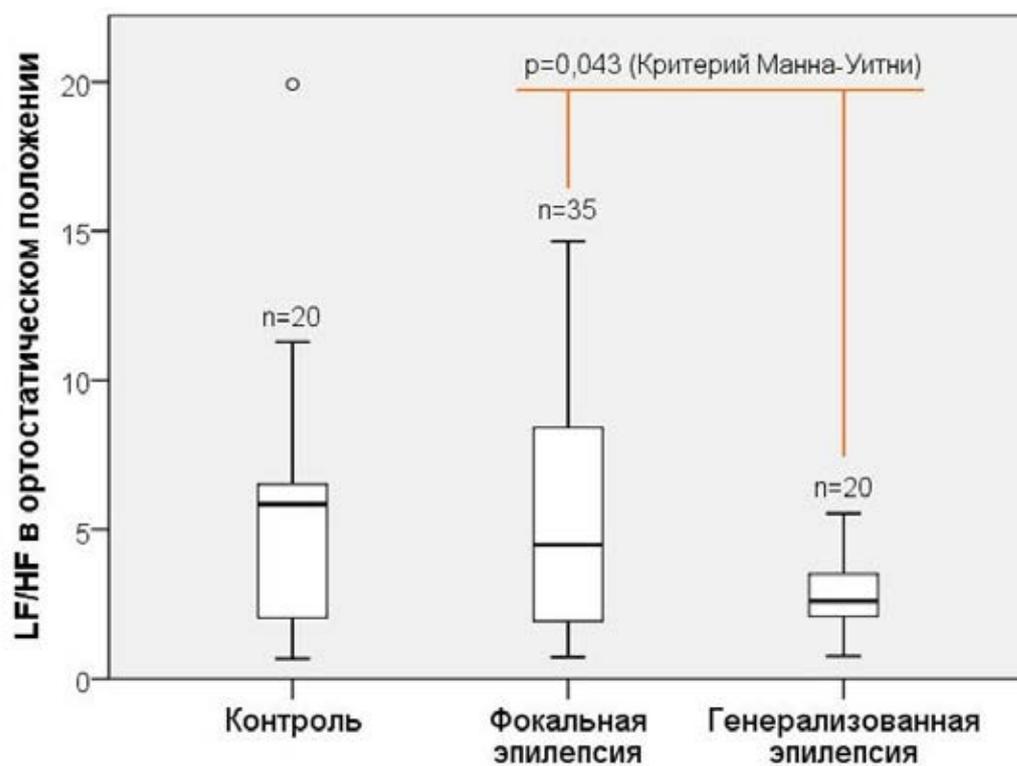


Рисунок 16. Вегетативный баланс в ортостатическом положении у пациентов с фокальной и генерализованной формами эпилепсии.



Полученные данные позволяют судить о наличии у пациентов с различными формами эпилепсии вегетативной дисфункции вне зависимости от имеющих место сопутствующих депрессивных и/или тревожных расстройств. Вегетативная дисфункция у пациентов с эпилепсией представлена в виде снижения активности всех компонентов вегетативной регуляции (включая чувствительность артериального барорефлекса) как в состоянии покоя, так и при проведении кардиоваскулярных проб. Частота приступов не имеет чёткой взаимосвязи с тяжестью вегетативной дисфункции, в отличие от длительности течения эпилепсии, демонстрирующей слабую отрицательную корреляцию с основными вегетативными параметрами. Количество и фармакологическая группа принимаемых противоэпилептических препаратов, вероятно, могут влиять на состояние вегетативной нервной системы больных эпилепсией, однако стоит учитывать, что выбор того или иного антиконвульсанта продиктован в первую очередь индивидуальной клинической картиной пациента, также влияющей на вегетативную регуляцию. Наконец, разные формы эпилепсии различаются между собой по характеру вегетативных нарушений, что требует их отдельного анализа.

3.4. Вегетативная дисфункция у пациентов с генерализованной эпилепсией

Мы провели сравнительный анализ 20 пациентов с генерализованной эпилепсией и 20 здоровых испытуемых, сопоставимых по возрасту, полу, антропометрическим данным, ЧСС и ЧД. У группы пациентов было выявлено снижение всех параметров вегетативной активности при проведении ортостатической пробы, меньшая длительность вдоха при метрономном дыхании, а также более короткий интервал PQ сердечного комплекса (Таблица 8).

Вегетативные показатели пациентов с наличием миоклоний (n=6) или неоторных приступов (n=5) не отличались от таковых у пациентов без указанных типов приступов (n=14 и n=15 соответственно). Не выявлено корреляции между частотой приступов и параметрами вегетативной регуляции.

Длительность течения заболевания имела тенденцию к отрицательной корреляции с уровнем преимущественно симпатической активности в покое (LF-RRI, $r_s = -0,457$, $p=0,043$).

Таблица 8. Клинико-демографические показатели и параметры вегетативной регуляции у пациентов с генерализованной эпилепсией.

Состояние	Параметр	Здоровый контроль (n=20)	Пациенты с генерализованной эпилепсией (n=20)	Уровень статистической значимости
	Число мужчин в группе	8 (40%)	8 (40%)	p=1,000
	Возраст (M ± SD, годы)	30,9 ± 7	28,4 ± 9,3	p=0,127
	Индекс массы тела (M ± SD)	22,3 ± 3,3	21,2 ± 3	p=0,398
Покой лёжа	ЧСС, уд/мин	66,5 [64,8; 71,6]	73,4 [63,7; 81,8]	p=0,183
	СрАД, mmHg	90,2 [80,5; 92,6]	90,2 [85,5; 96,7]	p=0,414
	ЧД, мин ⁻¹	14 [11,3; 16]	13 [10; 16]	p=0,738
	PQ, мсек	155 [143; 168]	134 [117; 145]	p=0,004
	SDNN, мсек	49,9 [40,1; 65,4]	47,2 [32,3; 56,9]	p=0,414
	CV, %	5,74 [4,62; 7,67]	5,64 [4,08; 6,91]	p=0,529
	RMSSD, мсек	25,8 [17,7; 48,1]	19,9 [14,2; 48,5]	p=0,565
	TP-RRI, мсек ²	2076 [1562; 4524]	2166 [904; 3178]	p=0,221
	LF-RRI, мсек ²	847 [365; 1628]	548 [287; 762]	p=0,06
	HF-RRI, мсек ²	688 [482; 1524]	612 [241; 1057]	p=0,265
	LF/HF	1,00 [0,54; 1,84]	0,8 [0,53; 1,26]	p=0,512
	LF-BPsys, mmHg ²	7,55 [4,05; 19,1]	6,4 [4,2; 10,68]	p=0,547
	БРС, мсек/mmHg	19,5 [11; 24,3]	15,8 [7,9; 20,4]	p=0,211
	ИВР	11,2 [5,7; 20,2]	10,6 [8,4; 30,8]	p=0,445
	ПАПР	3,63 [2,79; 5,54]	4,25 [3,25; 8,92]	p=0,201
	ВПР	3,91 [2,78; 5,77]	4,15 [3,21; 8,53]	p=0,383
ИН	64,5 [32,3; 122,3]	67,4 [45,8; 234,3]	p=0,341	
Ti, сек	1,74 [1,55; 2,26]	1,65 [1,4; 2,02]	p=0,455	
Ti/(Ti+Te)	0,44 [0,41; 0,45]	0,4 [0,36; 0,45]	p=0,06	

Таблица 8. Клинико-демографические показатели и параметры вегетативной регуляции у пациентов с генерализованной эпилепсией (продолжение).

Состояние	Параметр	Здоровый контроль (n=20)	Пациенты с генерализованной эпилепсией (n=20)	Уровень статистической значимости
Метрономное дыхание	PQ, мсек	150 [127; 167]	129 [119; 145]	p=0,049
	Ti, сек	4,75 [4,6; 4,93]	4,46 [4,12; 4,68]	p<0,001
	Ti/(Ti+Te)	0,48 [0,47; 0,5]	0,47 [0,43; 0,48]	p=0,002
	E:I	1,53 [1,49; 1,63]	1,49 [1,34; 1,61]	p=0,253
	БРС, мсек/mmHg	23,4 [15,6; 32,7]	18,9 [13,1; 24,5]	p=0,096
Ортопроба	30:15	1,53 [1,39; 1,61]	1,38 [1,2; 1,43]	p=0,004
	T ₃ , сек	118 [82; 135]	155 [102; 186]	p=0,033
	САД _{7:0}	1,01 [0,97; 1,02]	0,97 [0,93; 1,00]	p=0,033
	БРС, мсек/mmHg	8,8 [6,7; 15]	8 [5,38; 12,55]	p=0,27
Ортостатическое положение	PQ, мсек	135 [114; 149]	105 [97; 139]	p=0,024
	SDNN, мсек	48,4 [42,9; 51,7]	37,4 [27; 47,9]	p=0,015
	CV, %	6,69 [5,7; 7,83]	5,35 [4,35; 7,03]	p=0,07
	RMSSD, мсек	15,8 [13; 22,6]	11,8 [9; 14,4]	p=0,001
	TP-RRI, мсек ²	3096 [2264; 3804]	1660 [932; 2893]	p=0,021
	LF-RRI, мсек ²	1478 [696; 2216]	595 [362; 1035]	p=0,008
	HF-RRI, мсек ²	357 [196; 695]	235 [110; 547]	p=0,204
	LF/HF	5,85 [1,95; 6,56]	2,6 [2,1; 3,55]	p=0,057
	LF-BP _{sys} , mmHg ²	19,2 [13,6; 37,8]	15,4 [11,5; 22,9]	p=0,214
	БРС, мсек/mmHg	7,8 [6,7; 10,8]	8,2 [4,8; 10,1]	p=0,365
	ИВР	12,9 [9,4; 16,2]	21,4 [16,2; 32,4]	p=0,004
	ПАПР	5,27 [4,21; 5,9]	7,07 [5,96; 8,87]	p<0,001
	ВПР	5,32 [4,16; 6,01]	6,99 [5,88; 9,42]	p=0,001
	ИН	90,6 [63,1; 132,7]	180 [122; 277]	p=0,001
Психометрические шкалы	BDI	4 [2; 6]	7 [0,5; 16,5]	p=0,165
	STAI _p	31,5 [26,3; 46]	31,5 [24,5; 46]	p=0,904
	STAI _s	31 [23,5; 43,5]	31 [26,3; 46,3]	p=0,583

Проведённый анализ указывает на наличие у пациентов с генерализованной эпилепсией вегетативной дисфункции в виде снижения реактивности обоих компонентов вегетативной нервной системы при проведении кардиоваскулярных проб (особенно ортостатической), более выраженной у пациентов с присутствием интериктальной эпилептиформной активности на ЭЭГ (Таблица 9).

Таблица 9. Параметры вегетативной регуляции, различавшиеся у больных генерализованной эпилепсией с наличием и отсутствием интериктальной эпилептиформной активности на ЭЭГ.

Состояние	Параметр	Отсутствие интериктальной эпилептиформной активности (n=10)	Наличие интериктальной эпилептиформной активности (n=10)	Уровень статистической значимости
Метрономное дыхание	LF-RRI, мсек ²	9734 [5008; 19329]	3480 [1617; 7726]	p=0,043
Изменение параметров при переходе из клино- в ортостатическое положение	LF-BPsys, %	+449 [+209; +950]	+ 130 [-4; +268]	p=0,013
	БРС, мсек/mmHg	-10,1 [-21,9; -5,8]	-3,3 [-10,7; +0,5]	p=0,028

3.5. Вегетативная дисфункция у пациентов с фокальной эпилепсией

3.5.1. Уровень вегетативной активности у пациентов с фокальной эпилепсией

У пациентов с фокальной эпилепсией (n=45) при сравнении с группой контроля (n=30), сопоставимой по демографическим и антропометрическим характеристикам, наблюдалось тотальное снижение всех основных параметров вегетативной регуляции в покое и при проведении кардиоваскулярных проб (Таблица 10).

Таблица 10. 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
	ИВР	11,3 [6,3; 23,2]	23,2 [14; 45,5]	p=0,007
	ПАПР	3,43 [2,75; 5,45]	5,93 [4,01; 8,61]	p=0,002
	ВПР	4,37 [2,8; 6,16]	5,72 [4,17; 8,71]	p=0,022
ИН	68,5 [34,3; 140,7]	129 [77,9; 314,5]	p=0,003	
Ti, сек	1,8 [1,54; 2,36]	1,5 [1,39; 1,78]	p=0,003	
Ti/(Ti+Te)	0,43 [0,41; 0,45]	0,42 [0,38; 0,44]	p=0,033	

Таблица 10. Клинико-демографические характеристики и параметры вегетативной регуляции у пациентов с фокальной эпилепсией (продолжение).

Состояние	Параметр	Здоровый контроль (n=30)	Пациенты с фокальной эпилепсией (n=45)	Уровень статистической значимости
Метрономное дыхание	Ti, сек	4,72 [4,59; 4,91]	4,54 [4,14; 4,72]	p=0,002
	Ti/(Ti+Te)	0,48 [0,46; 0,5]	0,47 [0,44; 0,48]	p=0,027
	E:I	1,52 [1,43; 1,63]	1,41 [1,22; 1,58]	p=0,029
	LF-RRI, msec ²	9177 [4953; 13781]	4770 [1997; 9294]	p=0,016
	БРС, msec/mmHg	22,4 [16; 29,9]	18,3 [13,5; 26,4]	p=0,382
Ортопроба	30:15	1,52 [1,34; 1,68]	1,28 [1,19; 1,41]	p<0,001
	ЧСС _{3:0}	1,45 [1,32; 1,52]	1,38 [1,24; 1,45]	p=0,04
	БРС, msec/mmHg	9,4 [6,2; 15,6]	6,05 [4,6; 9,08]	p=0,003
Положение в ортостазе	SDNN, msec	47,9 [37,9; 52,6]	31,4 [23,2; 45,4]	p<0,001
	CV, %	6,25 [5,38; 7,78]	4,72 [3,43; 5,8]	p<0,001
	RMSSD, msec	15,8 [13; 23,1]	11,8 [7,6; 17,6]	p=0,002
	TP-RRI, msec ²	2502 [1578; 3722]	1198 [625; 1909]	p<0,001
	LF-RRI, msec ²	1418 [596; 2216]	341 [237; 654]	p<0,001
	HF-RRI, msec ²	292 [158; 711]	113 [44; 283]	p<0,001
	LF/HF	4,58 [1,8; 6,48]	4,08 [1,74; 8,17]	p=0,852
	LF-BP _{sys} , mmHg ²	18,2 [12,1; 34,3]	11,7 [5,3; 19,8]	p=0,02
	БРС	7,8 [6,45; 11,5]	6,2 [4,4; 9,4]	p=0,017
	ИВР	14,1 [10; 17,6]	34 [13; 59,6]	p<0,001
	ПАПР	5,03 [4,06; 5,97]	7,79 [4,8; 10,72]	p=0,001
	ВПР	5,2 [4,02; 6,36]	7,83 [4,68; 11,97]	p=0,003
	ИН	90,6 [61,7; 137,5]	236 [84,5; 384,5]	p=0,001
Психометрические шкалы	BDI	4,5 [2; 8]	11 [6; 20,5]	p<0,001
	STAI _p	29 [24; 46]	46 [33,5; 53]	p=0,004
	STAI _s	28,5 [22,3; 41,3]	44 [28; 53]	p=0,002

3.5.2. Связь частоты и типов приступов с вегетативной регуляцией у больных фокальной эпилепсией

Типы фокальных приступов (с нарушением или без нарушения сознания) оказались не ассоциированы с какими-либо особенностями вегетативной дисфункции. Присутствие вегетативных приступов также не влияло на параметры ВНС при сравнительном анализе данной подгруппы пациентов и больных без вегетативных приступов (n=11 vs n=34).

Пациенты с сочетанием фокальных эпилептических и психогенных неэпилептических приступов (ПНЭП) при сравнении с больными фокальной эпилепсией без ПНЭП демонстрировали снижение всех основных параметров вегетативной регуляции, а также чрезмерное напряжение регуляторных механизмов (индексы Баевского) в покое и при проведении кардиоваскулярных проб (Таблица 11).

Частота приступов не коррелировала с тяжестью вегетативной дисфункции.

Таблица 11. Параметры вегетативной регуляции, различавшиеся у больных фокальной эпилепсией с наличием (ПНЭП+) и отсутствием (ПНЭП-) психогенных псевдоэпилептических приступов.

Состояние	Параметр	ПНЭП- (n=37)	ПНЭП+ (n=8)	Уровень статистической значимости
Покой лёжа	TP-RRI, мсек ²	1232 [802; 2013]	545 [255; 1119]	p=0,016
	LF-RRI, мсек ²	319 [228; 585]	194 [49; 252]	p=0,013
	HF-RRI, мсек ²	381 [119; 763]	118 [43; 388]	p=0,051
	БРС, мсек/mmHg	12 [7,6; 19,2]	7,65 [4,93; 10,63]	p=0,019
	ИВР	20 [14; 38,2]	35,6 [15,7; 124,9]	p=0,153
	ПАПР	4,94 [3,79; 7,58]	7,84 [6,31; 16,27]	p=0,016
	ВПР	5,34 [3,98; 7,93]	7,73 [6,04; 15,31]	p=0,035
	ИН	112 [75; 246]	265 [162; 882]	p=0,023
Метрономное дыхание	Е:І	1,47 [1,29; 1,63]	1,21 [1,16; 1,29]	p=0,006
	LF-RRI, мсек ²	6230 [2624; 12890]	1413 [495; 2277]	p=0,001
	БРС, мсек/mmHg	23,2 [14,8; 32,8]	14,1 [8,5; 16,8]	p=0,007
Ортопроба	30:15	1,32 [1,22; 1,47]	1,19 [1,12; 1,23]	p=0,007
	T ₃ ,сек	137 [88; 192]	93 [63; 122]	p=0,051
	БРС, мсек/mmHg	6,55 [4,63; 9,63]	4,45 [2,23; 6,25]	p=0,036

Таблица 11. Параметры вегетативной регуляции, различавшиеся у больных фокальной эпилепсией с наличием (ПНЭП+) и отсутствием (ПНЭП-) психогенных псевдоэпилептических приступов (продолжение).

Состояние	Параметр	ПНЭП- (n=37)	ПНЭП+ (n=8)	Уровень статистической значимости
Ортостатическое положение	TP-RRI, мсек ²	1448 [814; 2156]	615 [360; 839]	p=0,002
	LF-RRI, мсек ²	392 [267; 817]	124 [92; 331]	p=0,006
	HF-RRI, мсек ²	155 [51; 303]	52 [27; 75]	p=0,007
	БРС, мсек/mmHg	7 [4,6; 9,7]	5,65 [3,58; 6,55]	p=0,102
	ИВР	28,7 [12,3; 46,7]	53,3 [34,5; 104]	p=0,015
	ПАПР	7,07 [4,46; 10,19]	11,4 [8,59; 15,25]	p=0,013
	ВПР	7,36 [4,39; 10,58]	11,05 [8,19; 14]	p=0,056
	ИН	201 [75; 357]	410 [247; 747]	p=0,028
Изменение параметров при переходе из клино- в ортостатическое положение	LF-BPsys, %	+182 [+83; +415]	+69 [-6; +75]	p=0,01

3.5.3. Локализация эпилептогенного очага и особенности вегетативной регуляции

С целью определения возможного влияния латерализации эпилептогенного очага был проведён сравнительный анализ трёх групп пациентов (левополушарное (n=23), правополушарное (n=13) и билатеральное (n=6) расположение очага). У пациентов с билатеральным расположением эпилептогенного очага наблюдалось значимое увеличение времени реакции ЧСС на ортостатическую пробу (Рисунки 16 и 17):

- от максимальной (пик «15 секунд») до минимальной ЧСС за первую минуту (p=0,002);
- от начала до максимальной ЧСС в течение первых трёх минут (p=0,026), в меньшей степени данное отклонение наблюдается также у пациентов с правополушарным расположением эпилептогенного очага.

Рисунок 16. Время парасимпатической реакции у пациентов с разной латерализацией эпилептогенного очага.

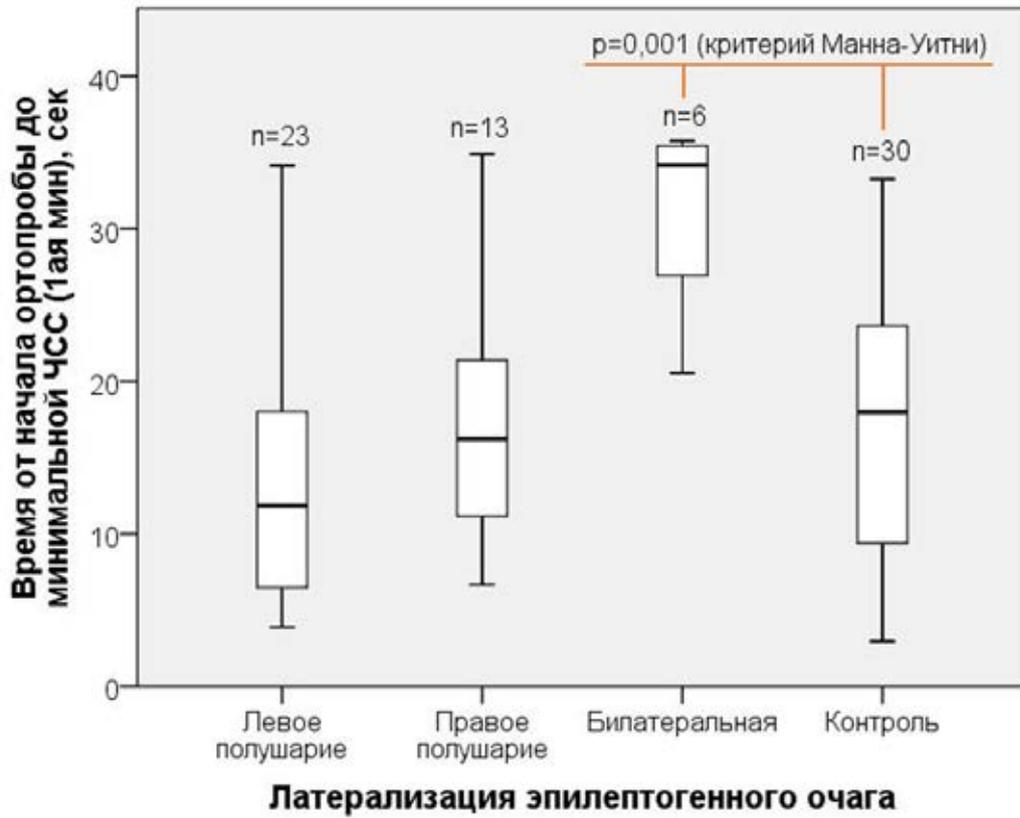
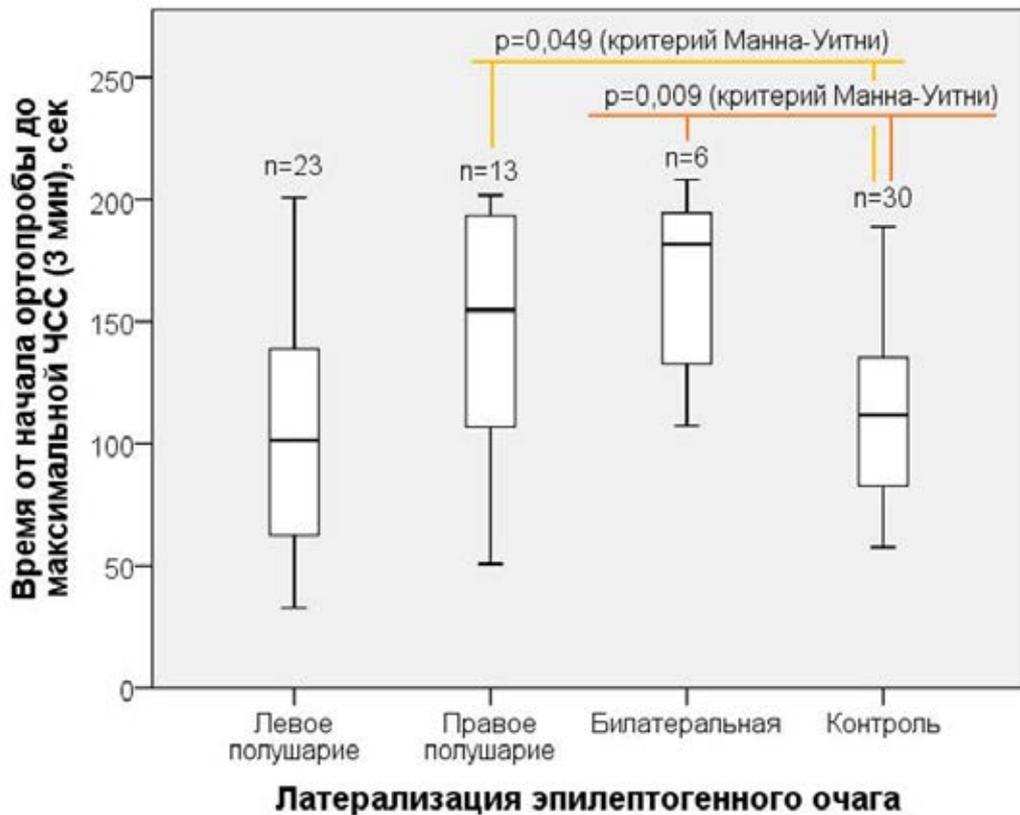


Рисунок 17. Время симпатической реакции у пациентов с разной латерализацией эпилептогенного очага.



При этом ни у одного пациента с билатеральным расположением эпилептогенного очага не была зарегистрирована ортостатическая гипотензия или постуральная тахикардия, а также отсутствовали указания на обмороки в анамнезе. Таким образом, наличие нескольких эпилептогенных очагов в обоих полушариях головного мозга ассоциировано с замедлением скорости реакции ВНС, но не связано с декомпенсацией вегетативной регуляции.

При разделении пациентов по латерализации с учётом доминантности полушарий результаты статистического анализа значимо не изменились.

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 экстратемпоральной (n=12) локализацией эпилептогенного очага не было выявлено различий среди вегетативных параметров.

При сравнении пациентов с выявленным склерозом гиппокампа (n=12) с остальными пациентами с фокальной эпилепсией (n=33) у первой группы наблюдалось (Таблица 12):

- снижение симпатической активности в покое (LF-BPsys, LF-RRI);
- снижение общей вегетативной активности в ортостатическом положении (SDNN, CV, TP-RRI);
- снижение чувствительности индуцированного артериального барорефлекса (ортостатическая проба).

Можно предположить обусловленность описанных изменений более частым назначением блокаторов натриевых каналов пациентам со склерозом гиппокампа, однако в нашей выборке лишь 3 пациента принимали данную группу ПЭП, 4 пациента на момент исследования получали препараты вальпроевой кислоты, 4 – леветирацетам и ещё 2 – топирамат, что исключает значимое влияние медикаментозной терапии на результаты исследования.

После объединения в единую группу всех пациентов со структурными изменениями, затрагивающими лимбическую систему (включая склероз гиппокампа) (n=18), по сравнению с остальными больными фокальной эпилепсией (n=27) в данной группе было выявлено статистически значимое снижение (Таблица 13):

- симпатической активности в покое и при выполнении ортостатической пробы (LF-BPsys, LF-RRI, максимальная ЧСС в момент активной вертикализации);
- чувствительности индуцированного артериального барорефлекса при выполнении ортостатической пробы.

Таблица 12. Параметры вегетативной регуляции, различавшиеся у больных фокальной эпилепсией с наличием и отсутствием склероза гиппокампа.

Состояние	Параметр	Пациенты без склероза гиппокампа (n=33)	Пациенты с наличием склероза гиппокампа (n=12)	Уровень статистической значимости
Покой лёжа	LF-RRI, мсек ²	319 [228; 606]	206 [85; 350]	p=0,038
	LF-BPsys, mmHg ²	5,3 [2,45; 8,7]	2,55 [1,73; 3,38]	p=0,009
Ортопроба	БРС, мсек/mmHg	6,3 [5,03; 9,78]	4,6 [3,73; 8,45]	p=0,049
Ортостатическое положение	SDNN, мсек	35,4 [25,5; 48,9]	25,4 [21,5; 29,6]	p=0,012
	CV, %	5,33 [3,66; 5,89]	3,38 [2,83; 4,39]	p=0,01
	TP-RRI, мсек ²	1489 [816; 2276]	729 [509; 932]	p=0,011
	LF-RRI, мсек ²	385 [264; 835]	266 [96; 159]	p=0,044

Таблица 13. 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
	БРС, мсек/mmHg	6,6 [5,15; 9,78]	4,6 [3,73; 8,45]	p=0,023

3.5.4. Связь длительности течения фокальной эпилепсии с состоянием вегетативной системы

Длительность течения заболевания у пациентов с фокальной эпилепсией (n=45) демонстрировала слабую позитивную корреляцию с уровнем симпатикотонии (LF/HF, $r_s=0,326$, $p=0,029$) и слабую негативную корреляции с параметрами (Таблица 14):

- общей (TP-RRI), преимущественно симпатической (LF-RRI) и парасимпатической (HF-RRI) вегетативной активности в покое;
- чувствительности спонтанного артериального барорефлекса в покое;
- парасимпатической активности и чувствительности индуцированного барорефлекса при выполнении кардиоваскулярных проб (E:I, 30:15).

При включении в выборку исключительно пациентов с височно-долевой эпилепсией (n=33) наблюдалось усиление выявленных негативных корреляций (за исключением параметра 30:15 при ортостатической пробе). Наиболее сильную корреляцию с общей вегетативной активностью и чувствительностью барорефлекса демонстрировала подгруппа пациентов с изменениями структур лимбической системы (Таблица 14).

Таблица 14. 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)	
		rs	p	rs	p	rs	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
Метрономное дыхание	E:I	-0,486	0,001	-0,596	<0,001	-0,714	0,001
	БРС	-0,547	<0,001	-0,562	0,004	-0,721	0,001
Ортопроба	30:15	-0,352	0,021	-0,348	0,055	-0,043	0,87
	ЧСС _{3:0}	-0,273	0,07	-0,491	0,004	-0,632	0,005

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

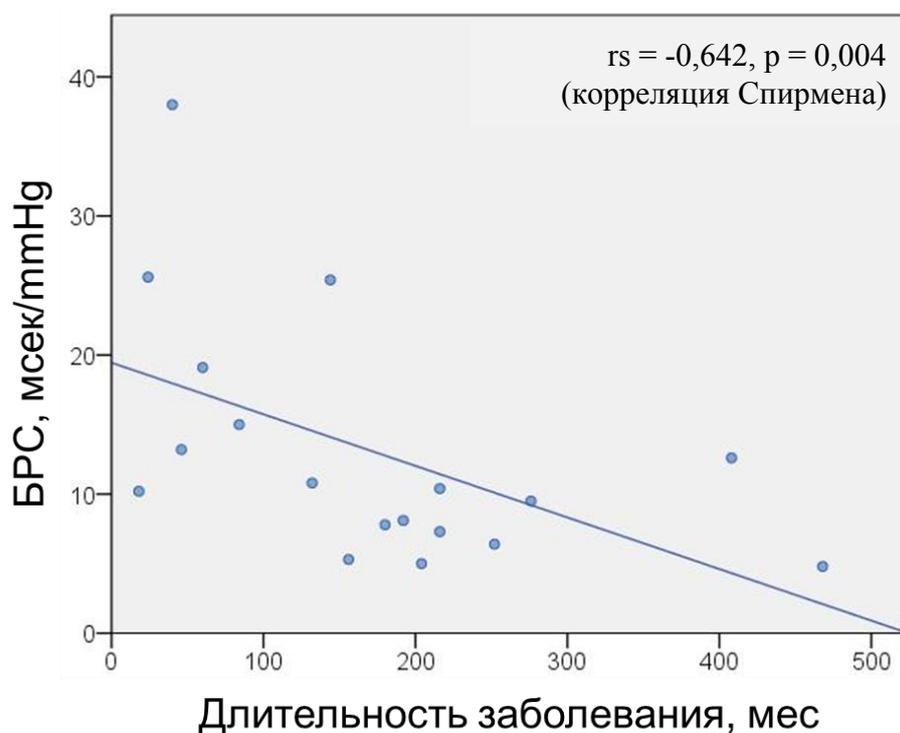
Кроме того, у пациентов с вегетативными приступами (n=11), среди которых только у 6 были выявлены изменения лимбических структур, наблюдалась негативная корреляция длительности течения эпилепсии с параметрами:

- общей вегетативной активности в покое (TP-RRI, $r = -0,767$, $p=0,006$);
- преимущественно симпатической вегетативной активности в покое (LF-RRI, $rs = -0,826$, $p=0,002$);

- парасимпатической регуляции при метрономном дыхании (E:I, $r_s = -0,767$, $p=0,006$);
- чувствительности спонтанного ($r_s = -0,658$, $p=0,028$) и индуцированного метрономным дыханием ($r_s = -0,668$, $p=0,025$) артериального барорефлекса.

Известна зависимость уровня вегетативной активности от возраста обследуемых. 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 ($r_s=-0,437$, $p=0,003$). Длительность течения эпилепсии имела статистически значимую, но слабую корреляцию с возрастом пациентов с фокальной эпилепсией ($r_s=0,336$, $p=0,024$, $n=45$) и не имела подобной ассоциации в подгруппах пациентов с вовлечением структур лимбической системы ($r_s=0,336$, $p=0,173$, $n=18$) и с вегетативными приступами ($r_s=0,406$, $p=0,215$, $n=11$). Данные наблюдения не позволяют объяснить выявленные корреляции исключительно бóльшим возрастом пациентов с бóльшей длительностью заболевания. Среди параметров, значимо не коррелировавших с возрастом, наибольшую корреляцию с длительностью эпилепсии демонстрировала чувствительность спонтанного артериального барорефлекса (Рисунок 18).

Рисунок 18. Корреляция чувствительности артериального барорефлекса и длительности течения фокальной эпилепсии у пациентов с изменениями лимбических структур ($n=18$).



Таким образом, у пациентов с фокальными формами эпилепсии наблюдается наиболее выраженная вегетативная дисфункция, затрагивающая все звенья вегетативной регуляции.

Поражение структур лимбической системы ассоциировано в большей степени с симпатической дисфункцией, при этом длительность течения заболевания у данной категории пациентов демонстрирует наиболее значимую корреляцию с чувствительностью артериального барорефлекса. Наличие, помимо собственно эпилептических, психогенных неэпилептических приступов ассоциировано с наиболее низкими уровнями вегетативной регуляции.

3.6. Вегетативная дисфункция у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией

Фармакорезистентность диагностируется в случае неэффективности как минимум двух правильно подобранных, удовлетворительно переносимых и надлежащим образом проводимых схем медикаментозной противоэпилептической терапии (Callaghan B., 2011, Kwan P., 2011). Устойчивость к лекарственной терапии ассоциирована с большим риском развития не только хронических коморбидных заболеваний, но и острых жизнеугрожающих состояний, таких как SUDEP, в основе которых, предположительно, лежит крайняя степень нарушений вегетативной регуляции.

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 получала ПЭП группы блокаторов натриевых каналов, 13 – вальпроевую кислоту, 11 – леветирацетам, 3 – топирамат и 2 – перампанел.

При анализе параметров вегетативной регуляции у пациентов с фармакорезистентным течением эпилепсии (n=24) по сравнению с пациентами, не имеющими фармакорезистентности (n=41), наблюдалось снижение общей вегетативной активности, причём преимущественно за счёт парасимпатического компонента, а также снижение чувствительности спонтанного артериального барорефлекса (Таблица 15).

Частота встречаемости объективных и субъективных симптомов вегетативной недостаточности (см. параграф 3.2), а также нарушений сна не превышала таковую у группы контроля (n=30). Частота встречаемости вегетативных или психогенных псевдоэпилептических приступов не отличалась от аналогичной у остальных пациентов (n=41). Частота приступов у данной подгруппы пациентов не имела значимой корреляции с параметрами ВНС.

Таблица 15. 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, msec	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, msec	21,9 [16,1; 33,8]	14,4 [8,9; 22,3]	p=0,027
TP-RRI, msec ²	1522 [900; 2488]	841 [366; 2017]	p=0,022
LF-RRI, msec ²	371 [270; 665]	256 [118; 614]	p=0,097
HF-RRI, msec 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 msec/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
ВПП	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

Поскольку половина пациентов с фармакорезистентным течением эпилепсии была представлена подгруппой больных фокальной эпилепсией с вовлечением структур лимбической системы, мы провели сравнительный анализ пациентов с поражением лимбических структур, удовлетворяющих и не удовлетворяющих критериям лекарственной резистентности, т.е. проанализировали как наличие фармакорезистентности влияет на вегетативную регуляцию данной категории пациентов (Таблица 16).

Таблица 16. Параметры ВНС в состоянии покоя у пациентов со структурными изменениями лимбической системы при отсутствии и наличии фармакорезистентности.

Параметры	Пациенты с поражением лимбической системы без лекарственной резистентности (n=6)	Пациенты с поражением лимбической системы с фармакорезистентностью (n=12)	Уровень статистической значимости
ЧСС, уд/мин	67,4 [63; 72,9]	76,1 [69,6; 84,5]	p=0,067
СрАД, mmHg	83,3 [78,5; 91,3]	93,8 [89,5; 99,8]	p=0,024
ЧД, мин ⁻¹	16,3 [12,8; 20,5]	15,5 [12,5; 19,5]	p=0,964
SDNN, мсек	44,8 [33; 51,3]	25,9 [16,1; 32,8]	p=0,010
CV, %	4,79 [3,69; 5,93]	3,12 [2,22; 4,23]	p=0,013
RMSSD, мсек	24,9 [15,3; 145,7]	10,2 [6,9; 18,4]	p=0,041
TP-RRI, мсек ²	1253 [519; 1452]	367 [161; 571]	p=0,041
LF-RRI, мсек ²	293 [149; 442]	225 [77; 350]	p=0,494
HF-RRI, мсек ²	881 [371; 1008]	112 [80; 225]	p=0,024
LF/HF	0,37 [0,32; 1,36]	1,55 [1,02; 2,65]	p=0,018
LF-BPsys, mmHg ²	1,8 [1,6; 5,5]	2,7 [2,4; 3,5]	p=0,250
БРС, мсек/mmHg	16,2 [9,3; 28,7]	8,8 [6,6; 12,1]	p=0,102
БРС _{верх} -БРС _{вниз} , мсек/mmHg	4,3 [0,6; 6]	-2,3 [-3,8; 0,4]	p=0,001

Сравниваемые подгруппы не различались по возрасту, антропометрическим данным, длительности течения заболевания и частоте приступов (в т.ч. по времени с момента последнего судорожного приступа), а также по уровням тревоги, депрессии и качеству сна. Частота сердечных сокращений и частота дыхания были сопоставимы у сравниваемых подгрупп, при этом пациенты с фармакорезистентностью демонстрировали:

- более высокие значения САД, ДАД и среднего АД (Рисунок 19);
- большее снижение модуляции сердечного ритма (SDNN, CV, TP-RRI) за счёт парасимпатического компонента (RMSSD, HF-RRI) (Рисунок 20);
- смещение вегетативного баланса в сторону симпатикотонии (LF/HF), а также преобладание учащающих ЧСС (уменьшающих RR-интервалы) барорефлекторных влияний (БРС_{верх}-БРС_{вниз}) (Рисунок 21).

Индексы кардиоваскулярных проб не различались между сравниваемыми подгруппами.

Рисунок 19. Систолическое артериальное давление у пациентов с изменениями структур лимбической системы при отсутствии и наличии фармакорезистентности.

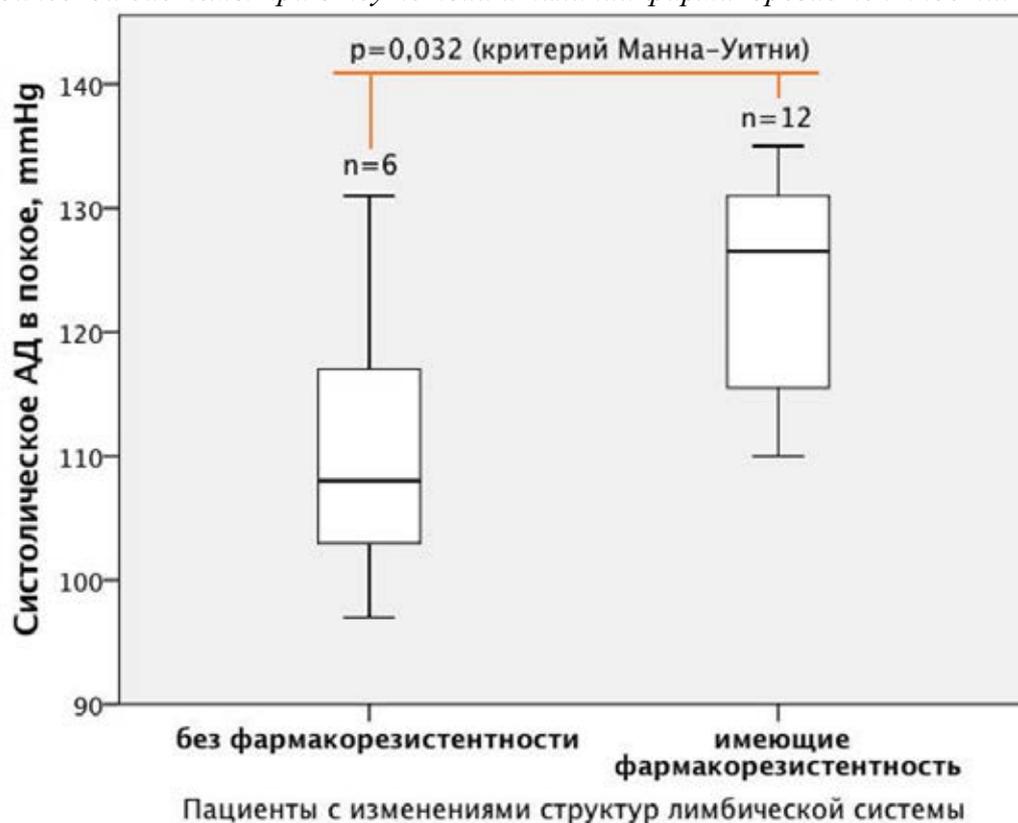


Рисунок 20. Парасимпатическая модуляция сердечного ритма у пациентов с изменениями структур лимбической системы при отсутствии и наличии фармакорезистентности.

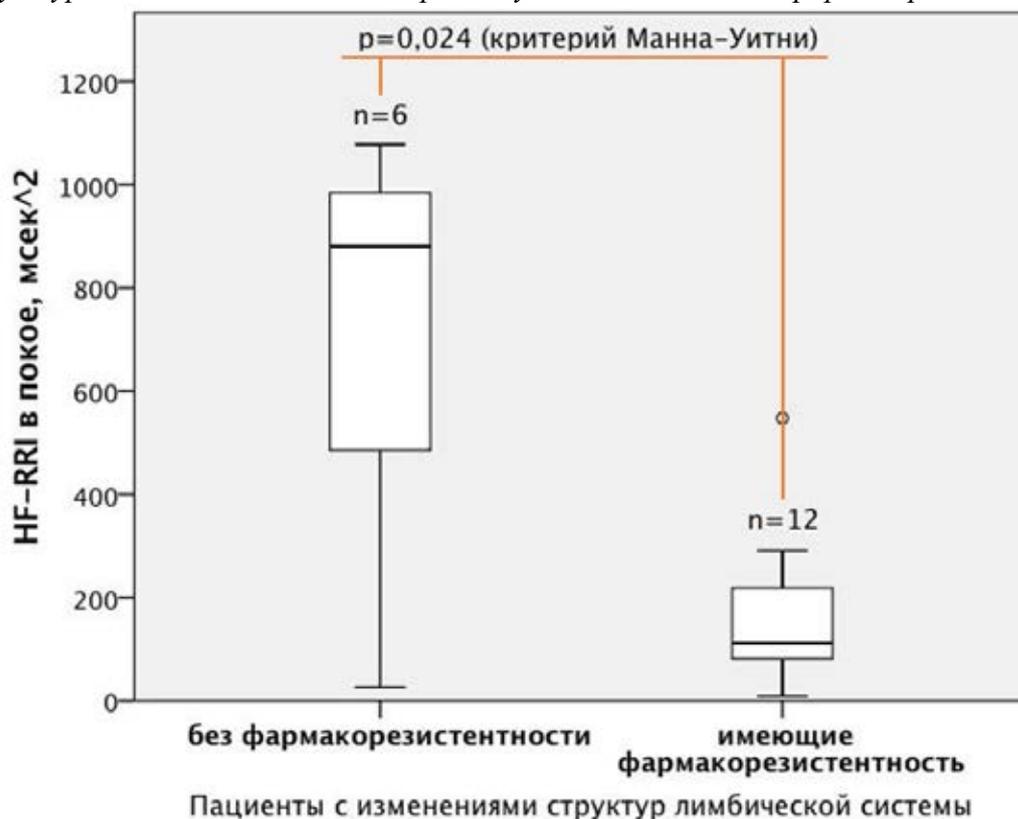
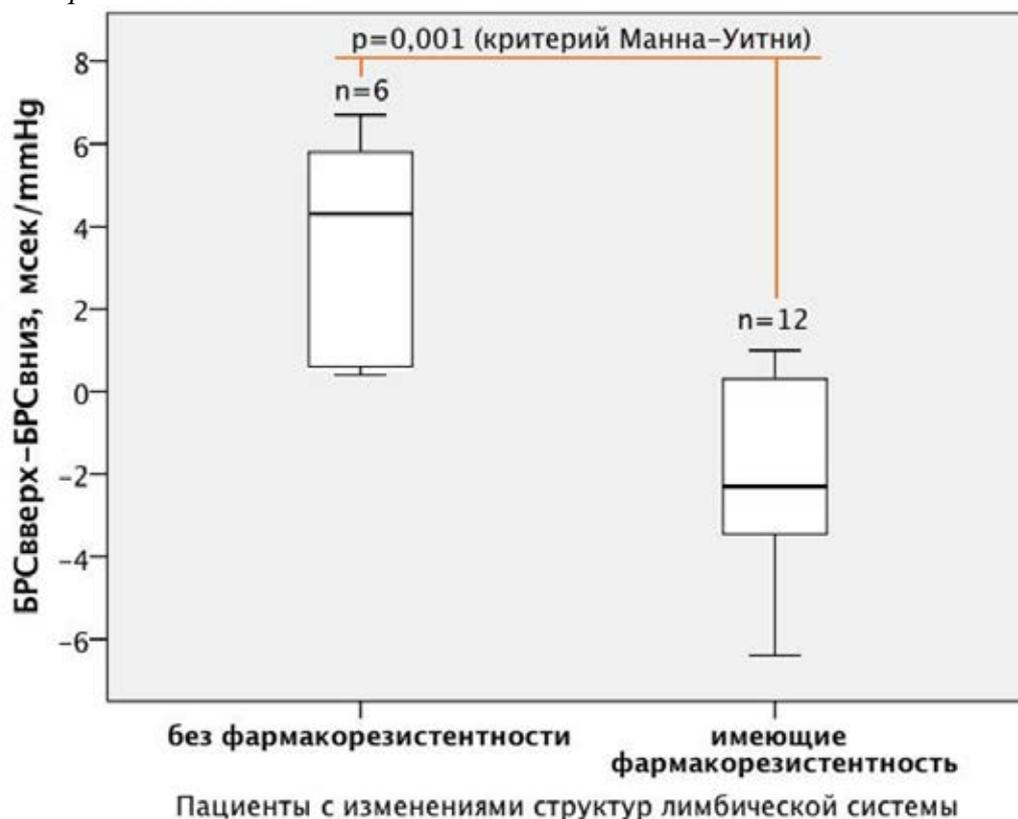


Рисунок 21. Преобладающие барорефлекторные влияния на RR-интервалы у пациентов с изменениями структур лимбической системы при отсутствии и наличии фармакорезистентности.



Таким образом, в соответствии с нашими наблюдениями, фармакорезистентность чаще имеет место при фокальной эпилепсии, особенно у пациентов с поражением структур лимбической системы, и ассоциирована со снижением преимущественно парасимпатических влияний на сердечный ритм в покое, что приводит к смещению вегетативного баланса в сторону симпатикотонии, не влияя значимо на реакцию ВНС при выполнении кардиоваскулярных тестов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эпилепсия как нозологическая единица включает в себя спектр состояний, имеющих некоторые общие клинические и нейрофизиологические проявления, но существенно различающихся по целому ряду признаков, например, таких как тяжесть течения и прогноз, сопутствующие расстройства и, в конечном итоге, качество жизни (Devinsky O., 2018). В настоящее время сфера изучения патофизиологической сущности эпилепсии не ограничивается генезом эпилептических приступов и методами установления контроля над ними, но охватывает множество иных процессов, сопутствующих классическим проявлениям эпилепсии. Данная болезнь рассматривается как системная патология (Novy J., 2017), а результат ведения пациентов оценивается в контексте биопсихосоциальной модели, учитывающей не только частоту приступов, но и общее самочувствие человека в социуме. Состояние вегетативной нервной системы, отражая благополучие организма в целом, обладает весомым прогностическим потенциалом (Wulsin L.R., 2015), а вегетативные нарушения являются одной из граней эпилепсии, неразрывно связанные со множеством её патогенетических аспектов и иных клинических проявлений: от коморбидных хронических соматических и психоневрологических расстройств до внезапных жизнеугрожающих состояний и срыва восстановления сердечно-сосудистой и дыхательной деятельности после эпилептического приступа (Devinsky O., 2016, Lotufo P.A., 2012).

С 2017 по 2019 годы мы исследовали состояние вегетативной нервной системы у 114 пациентов с различными формами и течением эпилепсии, а также у 32 здоровых испытуемых. В связи со строгими условиями проведения исследования в итоговый анализ были включены 45 пациентов с фокальной эпилепсией, 20 пациентов с генерализованной эпилепсией и 30 здоровых испытуемых. Выборка пациентов по основным клиническим характеристикам соответствовала общемировым данным (Devinsky O., 2018). Так, у пациентов встречались все основные типы приступов: фокальные с нарушением сознания и без такового, генерализованные моторные и немоторные приступы, у большинства пациентов (85-90%) имели место билатеральные тонико-клонические приступы с фокальным началом или генерализованные тонико-клонические приступы. Среди пациентов с фокальными приступами более чем половина опрошенных предъявляли ощущение ауры перед началом приступа, причём наиболее часто (40%) её можно было отнести к так называемой психической ауре, что соответствует большей распространённости височно-долевой эпилепсии. Примерно у трети пациентов с фокальной эпилепсией (28,9%) была диагностирована МР-негативная форма заболевания, что также соответствует современным клиническим данным. Одной из самых частых специфических для

эпилепсии структурных патологий, выявленных с помощью МРТ, ожидаемо оказался склероз гиппокампа (26,7%). В выборке были представлены пациенты с длительностью течения заболевания от 8 месяцев до 39 лет и с частотой приступов от менее одного в год до ежедневных. Пациенты придерживались моно-, дуо- и политерапии, а 15% на момент исследования не получали ПЭП. Аналогично данным мировой литературы (Devinsky O., 2018, Kwan P., 2011), более чем у трети пациентов из нашей выборки (36,9%) присутствовала фармакорезистентность.

Множество публикаций, в том числе в последние годы, посвящено иктальным вегетативным нарушениям, как наиболее опасным в контексте остановки дыхания и асистолии (Рублёва Ю.В., 2018, Терян Р.А., 2018, Lende M. van der, 2016, Vilella L., 2019). В рамках нашей работы основное внимание было сосредоточено на *интериктальных* вегетативных отклонениях, оцениваемых с помощью анализа вариабельности сердечного ритма и вариабельности артериального давления, расчёта чувствительности артериального барорефлекса, а также с помощью проведения кардиоваскулярных проб.

В ходе анализа литературы не удалось найти полноценных исследований, посвящённых клиническим проявлениям вегетативной недостаточности в межприступный период при эпилепсии, что, вероятно, связано с ощутимо меньшей их выраженностью и встречаемостью в клинической практике, по сравнению, например, с нейродегенеративными заболеваниями (в частности, синуклеинопатиями) (Kaufmann H., 2013). Действительно, большинство известных симптомов нарушения вегетативного обеспечения, таких как ортостатическая гипотензия, у пациентов с эпилепсией в нашем исследовании встречались с той же частотой, что и в выборке здоровых испытуемых. Однако, по нашим данным, у пациентов с фокальной эпилепсией могут чаще чем в здоровой популяции встречаться признаки нейрогенной дисфункции мочевого пузыря (у 20% больных), что требует дополнительных исследований и подтверждения на большей выборке пациентов. Стоит заметить, что регуляция функции тазовых органов является весьма чувствительной к изменениям в работе ВНС, она может быть первым клиническим признаком ряда заболеваний, характеризующихся вегетативной недостаточностью, например, мультисистемной атрофии (Sakakibara R., 2019). Кроме того, в литературе описана большая встречаемость потенциально опасных электрофизиологических изменений миокарда у пациентов с продолжающимися эпилептическими приступами (Lamberts R.J., 2015, Rejdak K., 2011), что также может быть проявлением нарушения вегетативного обеспечения сердечной деятельности (Li M.C.H., 2019).

Снижение вегетативной активности, в частности, вариабельности сердечного ритма, у пациентов с различными формами эпилепсии было подтверждено результатами мета-анализа (Lotufo P.A., 2012). Эпилепсия часто сопровождается соматическими и психоневрологическими коморбидными расстройствами (Guekht A., 2017), а состояние ВНС чувствительно к самым

различным патологическим состояниям организма. Отсюда возникает вопрос обусловленности вегетативной дисфункции при эпилепсии процессом эпилептогенеза, т.е. патофизиологией самого заболевания, или сопутствующими ему заболеваниями. В нашем исследовании соматическая патология исключалась критериями включения. Несмотря на то что пациенты с эпилепсией имели более высокий уровень тревоги и депрессии, результаты сравнительного анализа подгрупп пациентов не выявили статистически значимого влияния данных факторов. Кроме того, были учтены влияния нарушений сна на вегетативные показатели участников исследования. Низкое качество сна оказалось взаимосвязано со смещением вегетативного баланса в сторону симпатикотонии, что характерно и для общей популяции (Tobaldini E., 2013). Впрочем, в нашей выборке качество сна пациентов было сопоставимо с таковым у здоровых испытуемых. Уровни гормонов надпочечников и гипофиза рутинно не анализировались в данной работе, но в выборку не включались пациенты с клиническими проявлениями эндокринной патологии. Следовательно, с наибольшей вероятностью вегетативная дисфункция при эпилепсии может считаться проявлением именно основного заболевания.

Одним из базовых критериев тяжести эпилепсии служит частота эпилептических приступов. Данные литературы о взаимосвязи частоты приступов и вегетативных нарушениях разнятся: одни исследователи находят такую ассоциацию (Mukherjee S., 2009, Yu Y.L., 2018), другие – нет (Chroni E., 2009, Lotufo P.A., 2012). Мы не обнаружили значимой корреляции между вегетативными параметрами и частотой тонико-клонических приступов или приступов всех типов. Тем не менее, пациенты с частотой приступов чаще 1 раза в месяц имели более низкие показатели вегетативной активности. Однако, тяжёлое течение заболевания в большинстве случаев обуславливает более интенсивную медикаментозную терапию. Пациенты, придерживавшиеся дуо- и политерапии, также демонстрировали низкую вегетативную модуляцию сердечного ритма, что затрудняет уверенную трактовку полученных результатов. Действительно, по данным литературы, политерапия ассоциирована со снижением вариабельности сердечного ритма, икталной асистолией и изменением электрофизиологических свойств миокарда (Lende M. van der, 2016, Rejda K., 2011, Yildiz G.U., 2011). При этом убедительные доказательства негативного влияния противоэпилептических препаратов (ПЭП) на ВНС в настоящее время считаются отсутствующими (Goit R.K., 2016, Lotufo P.A., 2012, Stefani M., 2013). Мы оценили состояние ВНС у пациентов, принимавших различные группы ПЭП. Препараты группы блокаторов натриевых каналов оказались ассоциированы со снижением преимущественно симпатической модуляции сердечного ритма, а вальпроевая кислота – в большей степени с увеличением артериального давления, учащением сердцебиения и укорочением интервала PQ, что не описывалось ранее в литературе. Пациенты, принимавшие леветирацетам, имели вегетативные параметры, наиболее близкие к уровням здорового контроля.

Поскольку выбор того или иного ПЭП обусловлен комплексом особенностей клинической картины каждого конкретного пациента, вопрос о непосредственном влиянии медикаментозной терапии на ВНС остаётся открытым.

Наличие эпилепсии исследователи традиционно ассоциируют со снижением активности именно парасимпатического звена ВНС (Lotufo P.A., 2012), уделяя особое внимание симпатикотонии как потенциальному патогенетическому фактору развития сопутствующих патологических состояний (Dütsch M., 2006, Shobha N., 2007, Yildiz G.U., 2011). Мы наблюдали тотальное снижение вегетативной активности пациентов с эпилепсией за счёт всех её компонентов, включая чувствительность артериального барорефлекса, как в покое, так и при проведении кардиоваскулярных проб. При этом мы не обнаружили различий вегетативного баланса между пациентами и группой контроля. Одной из причин данной картины могло быть наличие в единой выборке пациентов с различными формами и клиническими (а, следовательно, и патофизиологическими) особенностями заболевания. Сравнение пациентов с фокальной и генерализованной эпилепсией свидетельствовало в пользу данного предположения: пациенты с фокальной эпилепсией отличались более низкой общей и симпатической активностью в покое, в то время как пациенты с генерализованной эпилепсией – большей выраженностью нарушений реакции ВНС на проведение ортостатической пробы при нормальном уровне вегетативной регуляции в покое.

Экспериментальные данные на животных моделях показали, что восприимчивость *nucleus tractus solitarius* к нисходящим влияниям высших центров вегетативной регуляции опосредуется разными нейромедиаторными системами: ГАМК_A-системы ядра ингибируют парасимпатическое влияние на сердечный ритм и АД в покое, а серотонинергические (5-HT_{2A}) обеспечивают фасилитацию ритмурежающих барорефлекторных влияний (Sévoz-Couche C., 2006). Следовательно, разный профиль изменений нейромедиаторных систем при различных формах эпилепсии теоретически может отражаться в тех или иных особенностях состояния ВНС пациентов, в частности, в снижении вариабельности сердечного ритма в покое или нарушении его модуляции при проведении нагрузочных тестов. С другой стороны, к схожим изменениям вегетативной регуляции может приводить применение воздействующих на соответствующие рецепторные системы ПЭП. Например, вальпроевая кислота повышает концентрацию ГАМК в ЦНС, что может объяснять более высокие цифры ЧСС и АД у принимавших данные препараты пациентов в нашем исследовании.

Фокальные приступы считаются одним из факторов риска лекарственной резистентности (Devinsky O., 2018), т.е. более тяжёлого течения заболевания. Кроме того, иктальные асистолия, АВ-блокада и центральное апноэ наблюдаются только при фокальных приступах (Lende M. van der, 2016, Vilella L., 2019). По нашим данным, пациенты с фокальной эпилепсией имели наиболее

выраженную вегетативную дисфункцию в виде снижения всех параметров как в покое, так и при проведении кардиоваскулярных проб. Особенно низкие уровни вегетативной активности демонстрировали пациенты с сочетанием истинных эпилептических и психогенных неэпилептических (псевдоэпилептических) приступов (ПНЭП). Более того, индексы Баевского (Баевский Р.М., 1997), в частности, индекс напряжения регуляторных систем, различались между пациентами с фокальной эпилепсией и здоровыми испытуемыми, однако они превышали известные нормальные значения только у пациентов с наличием ПНЭП и у пациентов с фармакорезистентным течением эпилепсии, что говорит о крайней степени напряжения адаптационных механизмов нервной системы при данных патологических состояниях. Не имея в своей основе истинной эпилептической активности, ПНЭП, тем не менее, по сути являются проявлением психической патологии, подразумевая глубокое нарушения нормального функционирования головного мозга. Таким образом, указанные категории пациентов в наибольшей степени могут быть подвержены риску развития сопутствующих расстройств и требуют проведения исследования вегетативной регуляции.

Особенностью фокальных форм эпилепсии является наличие конкретного анатомического очага возникновения патологической активности, которая далее может распространяться на связанные с ним области. Зачастую данный очаг ассоциирован со структурными изменениями соответствующей области. Та или иная локализация эпилептогенного фокуса может обуславливать не только клинические проявления эпилептического приступа, но и особенности межприступного функционирования центральной нервной системы, в том числе – состояние вегетативной системы. Более того, определённую роль может играть и латерализация очага.

По данным предыдущих работ, левое полушарие головного мозга участвует в большей степени в парасимпатической и барорефлекторной регуляции, в то время как правое полушарие – в симпатической регуляции (Рублёва Ю.В., 2018, Hilz M.J., 2001, Behbahani S., 2016). Есть сведения, позволяющие предположить латерализацию тех и или иных функций не по анатомическому принципу, а по принципу доминантности полушарий (Lacuey N., 2016). В нашем исследовании интерикулярные показатели состояния ВНС не различались у пациентов с различной латерализацией эпилептогенного очага, в том числе с учётом доминантности полушарий. При наличии двух независимых очагов в разных полушариях у пациентов наблюдалось увеличение скорости реакции ВНС на кардиоваскулярные тесты без клинических признаков вегетативной недостаточности, а именно – ортостатической гипотензии, что, вероятно, связано с более обширным изменением нейрональных связей в данных случаях эпилепсии, не сопровождавшихся критическим нарушением работы центральной автономной нейрональной сети. Более значимые особенности вегетативной регуляции мы обнаружили при анализе конкретных анатомических областей, вовлечённых в эпилептогенез.

Височно-долевая эпилепсия является самой распространённой среди фокальных форм заболевания. Височная доля считается наиболее тесно связанной с высшим вегетативным контролем (после островковой доли, значительно реже являющейся местом локализации эпилептогенного очага). В большинстве работ, посвящённых оценке ВНС, объектом исследования выступает именно височно-долевая эпилепсия (Dütsch M., 2006, Ronkainen E., 2005, Yildiz G.U., 2011). Вопреки ожиданиям, мы не выявили различий в состоянии вегетативной регуляции между пациентами с височно-долевой и экстратемпоральной локализацией эпилептогенного очага. Впрочем, деление функций нервной системы по долям является весьма грубым. В частности, конвекситальная поверхность височной доли не связана непосредственно с вегетативной регуляцией, а лимбическую систему – один из основных высших центров вегетативного обеспечения – образуют медиальные структуры не только височной, но и лобной долей.

Опираясь на данные суждения, мы разделяли пациентов на подгруппы для сравнительного анализа по принципу вовлечения в эпилептогенез анатомических образований, характеризующихся теми или иными функциональными свойствами. Наиболее характерные особенности вегетативной регуляции были выявлены у пациентов со структурными изменениями лимбической системы, большая часть которых была представлена склерозом гиппокампа. Данные предшествующих исследований о вегетативных последствиях поражения гиппокампа разнятся. Согласно одним авторам, разряды в гиппокампе сопровождаются снижением парасимпатической и повышением симпатической активности (Chouchou F., 2017), а склероз гиппокампа взаимосвязан с парасимпатической дисфункцией в интериктальном периоде (Koseoglu E., 2009). Другая группа исследователей описала иктальную асистолию, возникавшую только при вовлечении в эпилептическую активность левого гиппокампа, левого миндалевидного ядра и островка одновременно и не возникавшую при эпилептических разрядах, не вовлекавших гиппокамп (Catenoix H., 2013), т.е. патологическая активность гиппокампа была обязательным условием, предположительно, чрезмерного преобладания парасимпатических влияний. Среди других структур лимбической системы известна роль поясной извилины, а именно передних её отделов, в снижении артериального давления (Lacuey N., 2018, Leung H., 2007), что можно трактовать в контексте подавления симпатического влияния на сердечно-сосудистую систему. В нашем исследовании мы наблюдали снижение активности преимущественно симпатической регуляции сердечного ритма и артериального давления у пациентов со склерозом гиппокампа и с поражением лимбической системы в целом, что расходится с данными (Koseoglu E., 2009), но частично подтверждает сведения (Catenoix H., 2013, Lacuey N., 2018).

Парасимпатическая система традиционно ассоциируется с благополучием организма, а основной патологической находкой и признаком неблагополучия при исследовании variability сердечного ритма у пациентов с эпилепсией считается преобладание симпатического компонента (Dütsch M., 2006, Hilz M.J., 2002, Lotufo P.A., 2012, Shobha N., 2007, Yildiz G.U., 2011). В рамках избыточной симпатической активности пытались объяснить патогенез SUDEP, что не нашло подтверждения по результатам крупных исследований (Ryvlin P., 2013). Наоборот, пациенты, как правило, умирают в результате нарушений сердечного ритма, не являющихся тахикардиями, и нарушений дыхания, прогрессирующих до апноэ (Ryvlin P., 2013). Таким образом, чрезмерное снижение симпатической регуляции или неадекватное нарастание парасимпатических влияний также могут являться жизнеугрожающим состоянием при эпилепсии, требующим особого внимания со стороны исследователей. В литературе описаны прямо противоположные изменения вегетативной активности (недостаточная и, наоборот, избыточная парасимпатическая активность), предшествующие фатальному приступу (Jeppesen J., 2014, Lacuey N., 2016), что заставляет задуматься о более чем одном возможном патогенетическом механизме SUDEP. Учитывая описанные случаи развития SUDEP в межприступный период (Lhatoo S.D., 2016), можно предположить, по аналогии, наличие более чем одного варианта *интериктальной* вегетативной дисфункции даже при схожих формах эпилепсии.

Одним из вариантов вегетативной дисфункции является барорефлекторная дисфункция, проявляющаяся снижением чувствительности артериального барорефлекса. Поскольку восприимчивость стволовых центров сердечно-сосудистой регуляции к восходящим барорецепторным импульсам модулируется нисходящими надстволовыми центрами вегетативной регуляции (Sévoz-Couche C., 2006), заболевания центральной нервной системы, в том числе эпилепсия, могут влиять на барорефлекторное обеспечение сердечно-сосудистой системы. По нашим данным, снижение чувствительности барорефлекса характерно для всех пациентов с фокальной эпилепсией и значительно в меньшей степени наблюдалось у пациентов с генерализованной эпилепсией, что согласуется с единичными более ранними наблюдениями, где барорефлекторная дисфункция была описана у пациентов с височно-долевой эпилепсией (Dütsch M., 2006).

Нерешённым остаётся вопрос прогрессирующего характера эпилепсии. Данные обсервационных нейровизуализационных исследований указывают на взаимосвязь выраженности характерных изменений нервной ткани и длительности заболевания, однако адекватные проспективные исследования пока отсутствуют (Caciagli L., 2017). Исчерпывающие исследования, посвящённые наличию указанной взаимосвязи при различных формах эпилепсии в литературе найти не удалось. Проведённый нами анализ указывает на то, что наиболее сильная

взаимосвязь выраженности вегетативной дисфункции и длительности заболевания наблюдается у пациентов с фокальной эпилепсией, у которых имеют место структурные изменения лимбической системы. Учитывая значимую зависимость ряда параметров от возраста пациентов, в наибольшей степени с длительностью заболевания коррелировала чувствительность спонтанного артериального барорефлекса и, соответственно, общая модуляция сердечного ритма в покое (поскольку барорефлекс опосредуется как симпатическим, так и парасимпатическим компонентами ВНС). Схожая корреляция наблюдалась при анализе подгруппы пациентов с различными структурными изменениями, но объединённых по принципу наличия вегетативных эпилептических приступов, что является прямым клиническим указанием на вовлечение в патологический процесс вегетативных структур (или, корректнее, вегетативных нейрональных сетей).

Продолжающиеся более 15 лет приступы считаются одним из факторов риска SUDEP (Devinsky O., 2016). Предыдущие исследования описывали снижение парасимпатической модуляции сердечного ритма у пациентов с длительностью эпилепсии более 10 лет (Chroni E., 2009, Yildiz G.U., 2011). На рисунке 18 (глава 3.5.4) мы видим, что наиболее низкие значения чувствительности барорефлекса (ниже 10 мсек/ммHg в положении лёжа) выявляются в основном у пациентов с длительностью течения эпилепсии более 150 мес. Полученные данные свидетельствуют в пользу рассматриваемой в настоящее время концепции эпилептогенеза как прогрессирующего процесса (Pitkanen A., 2015), который может включать в себя изменения центральной вегетативной или гомеостатической нейрональной сети (Edlow B.L., 2015, Valenza G., 2017), например, в случае локализации эпилептогенного очага в структурах лимбической системы.

Возможно, отсутствие в нашем исследовании статистически значимой корреляции между частотой эпилептических приступов и степенью снижения активности вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы (при наличии аналогичной связи с длительностью заболевания) может быть связано с тем, что тяжесть вегетативной дисфункции обусловлена общим количеством приступов за весь период болезни. Данное предположение диктует необходимость учитывать не только частоту эпилептических приступов на момент исследования, но и общее количество приступов за всю жизнь, для чего требуется знать частоту приступов в каждый конкретный период времени, что представляет собой чрезвычайно трудную научную задачу ввиду отсутствия в большинстве случаев достаточного количества объективных данных.

Наконец, наличие фармакорезистентности оказалось ассоциировано в основном со снижением парасимпатической активности, причём вне зависимости от выборки пациентов, что позволяет рассматривать смещение вегетативного баланса в сторону симпатикотонии в качестве особенности данного течения эпилепсии. Тот факт, что именно пациенты с тяжёлым,

рефрактерным к терапии течением болезни чаще включаются в те или иные исследования, вероятно, может объяснять превалирование в литературе данных о снижении парасимпатической активности как о характерном для эпилепсии явлении (Lotufo P.A., 2012), в то время как у ряда пациентов может наблюдаться совершенно иные изменения в работе вегетативной нервной системы. В любом случае, 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.

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 СОКРАЩЕНИЙ

- АД – артериальное давление
- АЛТ – аланинаминотрансфераза
- АСТ – аспаратаминотрансфераза
- БНК – блокаторы натриевых каналов
- ВК – вальпроевая кислота
- ЛЕВ – леветирацетам
- ВНС – вегетативная нервная система
- ВСР – вариабельность сердечного ритма
- ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза
- ДАД – диастолическое артериального давление
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- ПЭП – противоэпилептический(-ие) препарат(-ы)
- САД – систолическое артериальное давление
- СрАД – среднее артериальное давление
- ССС – сердечно-сосудистая система
- БРС – чувствительность артериального барорефлекса
- ЧД – частота дыхания
- ЧСС – частота сердечных сокращений
- ЩФ – щелочная фосфатаза
- ЭКГ – электрокардиография
- ЭЭГ – электроэнцефалография
- BDI – Beck Depression Inventory (шкала депрессии Бека)
- СРА – Cardiac index of parasympathetic activity (сердечный индекс парасимпатической активности)
- COMPASS-31 – Composite Autonomic Symptom Scale-31 (комбинированная шкала вегетативных симптомов-31)
- HF-BPsys – high frequency powers of systolic blood pressure variability (мощность высокочастотного компонента спектра вариабельности систолического артериального давления)
- HF-RRI – high frequency powers of RR-interval series (мощность высокочастотного компонента спектра вариабельности сердечного ритма)

HF_{n.u.} – high frequency powers of RR-interval series in normalized units (мощность высокочастотного компонента спектра variability сердечного ритма, представленная в нормализованных единицах)

LF-BPsys – low frequency powers of systolic blood pressure variability (мощность низкочастотного компонента спектра variability систолического артериального давления)

LF-RRI – low frequency powers of RR-interval series (мощность низкочастотного компонента спектра variability сердечного ритма)

LF_{n.u.} – low frequency powers of RR-interval series in normalized units (мощность низкочастотного компонента спектра variability сердечного ритма, представленная в нормализованных единицах)

LF/HF – отношение мощности низкочастотного компонента к мощности высокочастотного компонента спектра variability сердечного ритма, показатель вегетативного баланса

$M \pm SD$ – среднее арифметическое \pm стандартное отклонение

ME [IQR] – медиана [межквартильный интервал]

NREM-сон – Non-Rapid Eye Movement Sleep (сон без быстрых движений глаз)

PSQI – Pittsburgh Sleep Quality Index (Питтсбургский опросник качества сна)

REM-сон – Rapid Eye Movement Sleep (сон с быстрыми движениями глаз)

STAIp – State-Trait Anxiety Inventory personal (шкала личностной тревоги Спилбергера)

STAI_s – State-Trait Anxiety Inventory situative (шкала ситуативной тревоги Спилбергера)

SUDEP – Sudden Unexpected Death in Epilepsy Patients (внезапная смерть пациентов с эпилепсией)

T_e – time of expiration (длительность выдоха)

T_i – time of inspiration (длительность вдоха)

TP-BPsys – total power of systolic blood pressure variability (общая спектральная мощность variability систолического артериального давления)

TP-RRI – total power of RR-interval series (общая спектральная мощность variability сердечного ритма)

VLF-RRI – very low frequency powers of RR-interval series (мощность спектра очень низких частот variability сердечного ритма)

ULF-RRI – ultra low frequency powers of RR-interval series (мощность спектра ультра низких частот variability сердечного ритма)

vs – versus (против, по сравнению с)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авакян, Г.Н. Классификация эпилепсии Международной противоэпилептической лиги: пересмотр и обновление 2017 года / Г.Н. Авакян, Д.В. Блинов, А.В. Лебедева, С.Г. Бурд, Г.Г. Авакян // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2017. – Т. 9. – № 1. – С. 6–25.
2. Баевский, Р.М. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний / Р. М. Баевский, А. П. Берсенева. – М.: Медицина, 1997. – 605 с.
3. Баевский, Р.М. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения / Р.М. Баевский, Г.Г. Иванов // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2001. – № 3. – С. 108–127.
4. Вейн, А.М. Вегетативные расстройства: Клиника, диагностика, лечение / А.М. Вейн, Т.Г. Вознесенская, О.В. Воробьева; под ред. А.М. Вейна. – Москва: Медицинское информационное агентство, 2003. – 752 с.
5. Гусев, Е.И. Неврология и нейрохирургия: учебник в 2-х томах / Е. И. Гусев, А. И. Коновалов, В. И. Скворцова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1 т.
6. Карлов, В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: Руководство для врачей / В. А. Карлов. – Москва: Издательство Медицина, 2010. – 720 с.
7. Карлов, В.А. Эпилепсия и функциональная организация вегетативной нервной системы / В.А. Карлов, В.В. Гнездицкий, И.Н. Деряга, М.А. Глейзер // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2013. – Т. 113. – № 8. – С. 4–9.
8. Кожевников, А.Я. Курс нервных болезней, лекции / А. Я. Кожевников. – Москва: Типография М.Г. Волчанинова, 1898. – 334 с.
9. Лапкин, М.М. Фрактально-флуктуационный анализ нелинейных компонентов сердечного ритма для параметризации функционального состояния человека / М.М. Лапкин, С.П. Вихров, А.В. Алпатов, М.Ю. Митрофанова // Российский медико-биологический вестник имени академика ИП Павлова. – 2012. – Т. 20. – № 2. – С. 96–106.
10. Мамалыга, М.Л. Циркадные изменения функции сердца при абсансной эпилепсии / М.Л. Мамалыга // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2014. – Т. 114. – № 3. – С. 50–54.
11. Панкова, Н.Б. Спироартериокардиоритмография-новый метод изучения состояния сердечно-сосудистой системы / Н.Б. Панкова, М.А. Лебедева, Л.Е. Курнешова, В.В. Пивоваров, М.Ю. Карганов // Патогенез. – 2003. – Т. 1. – № 2. – С. 84–88.

12. Петров, А.П. Патологические аспекты взаимосвязи нарушений сердечного ритма и эпилептической активности головного мозга : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.16 / Петров Александр Павлович – Чита, 2005. – 94 с.
13. Ридер, Ф.К. Депрессия и эпилепсия: коморбидность, патогенетическое сходство, принципы терапии / Ф.К. Ридер, О.А. Даниленко, М.Н. Гришкина, Г.В. Кустов, Р.Г. Акжигитов, А.В. Лебедева, А.Б. Гехт // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. Спецвыпуски. – 2016. – Т. 116. – № 9. – С. 19–24.
14. Рублева, Ю.В. Клинико-нейрофизиологические и нейровизуализационные характеристики взрослых пациентов с фокальной эпилепсией с нарушениями сердечного ритма и проводимости в иктальном периоде / Ю.В. Рублева, Р.А. Терян, Г.Г. Авакян, А.А. Савенков, Ю.В. Соломатин, О.М. Олейникова, А.М. Теплышова, М.Б. Миронов, Т.М. Красильщикова, С.Г. Бурд // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2018. – Т. 10. – № 1. – С. 14–24.
15. Рублёва, Ю.В. Иктальные нарушения ритма и проводимости сердца у взрослых пациентов с фокальной эпилепсией : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.11 / Рублёва Юлия Владимировна – М., 2018. – 134 с.
16. Татаренко, С.А. Эпилепсия как фактор возрастных инволюционных механизмов центральной вегетативной регуляции / С.А. Татаренко, Б.Н. Бейн // Медицинский альманах. – 2015. – Т. 4. – № 39. – С. 162–165.
17. Терян, Р.А. Электрокардиографические изменения в иктальный и постиктальный периоды эпилептического приступа / Р.А. Терян, К.В. Давтян, С.Е. Сердюк, О.М. Драпкина // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23. – № 7. – С. 92–102.
18. Ткаченко, Е.В. Оценка вегетативной нервной системы и нарушений сердечного ритма у детей с эпилепсией / Е.В. Ткаченко // Медицинский альманах. – 2010. – Т. 3. – № 12. – С. 164–168.
19. Шпрах, В.В. Цереброгенные нарушения ритма и проводимости сердца у больных с последствиями закрытой черепно-мозговой травмы / В.В. Шпрах, А.В. Синьков, Г.М. Синькова, Л.А. Фалилеева, М.Н. Синельникова // Неврологический журнал. – 2000. – Т. 5. – № 1. – С. 31–34.
20. Ali, A. Association of sleep with sudden unexpected death in epilepsy / A. Ali, S. Wu, N.P. Issa, S. Rose, V.L. Towle, P. Warnke, J.X. Tao, // Epilepsy and Behavior. – 2017. – Т. 76. – С. 1–6.
21. Alp, R. Effects of therapeutic doses of Pregabalin on QTc interval in conscious rabbits / R. Alp, M. Cital, M. Uzun, S. Alp, B. Topcu, E. Uzlu, H.M. Erdogan // European Review for Medical and Pharmacological Sciences. – 2008. – Т. 12. – № 4. – С. 223–228.

22. Anang, J.B.M. Predictors of dementia in Parkinson disease: a prospective cohort study. / J.B.M. Anang, J.-F. Gagnon, J.-A. Bertrand, S.R. Romenets, V. Latreille, M. Panisset, J. Montplaisir, R.B. Postuma // *Neurology*. – 2014. – T. 83. – № 14. – C. 1253–1260.
23. Ansakorpi, H. Interictal cardiovascular autonomic responses in patients with temporal lobe epilepsy. / H. Ansakorpi, J.T. Korpelainen, K. Suominen, U. Tolonen, V. V Myllylä, J.I. Isojärvi // *Epilepsia*. – 2000. – T. 41. – № 1. – C. 42–47.
24. Ansakorpi, H. Heart rate dynamics in refractory and well controlled temporal lobe epilepsy / H. Ansakorpi, J.T. Korpelainen, H. V Huikuri, U. Tolonen, V. V Myllylä, J.I.T. Isojärvi // *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*. – 2002. – T. 72. – № 1. – C. 26–30.
25. Ansakorpi, H. Cardiovascular regulation and hippocampal sclerosis / H. Ansakorpi, J.T. Korpelainen, P. Tanskanen, H. V. Huikuri, A. Koivula, U. Tolonen, J. Pyhtinen, V.V. Myllylä, J.I.T. Isojärvi // *Epilepsia*. – 2004. – T. 45. – № 8. – C. 933–939.
26. Appel, M.L. Beat to beat variability in cardiovascular variables: Noise or music? / M.L. Appel, R.D. Berger, J.P. Saul, J.M. Smith, R.J. Cohen // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1989. – T. 14. – № 5. – C. 1139–1148.
27. Assenza, G. Hyperventilation induces sympathetic overactivation in mesial temporal epilepsy / G. Assenza, O. Mecarelli, M. Tombini, P. Pulitano, G. Pellegrino, A. Benvenga, F. Assenza, C. Campana, G. Di Pino, V. Di Lazzaro // *Epilepsy Research*. – 2015. – T. 110. – C. 221–227.
28. Aurlien, D. Lamotrigine in idiopathic epilepsy - Increased risk of cardiac death? / D. Aurlien, E. Taubøll, L. Gjerstad // *Acta Neurologica Scandinavica*. – 2007. – T. 115. – № 3. – C. 199–203.
29. Aurlien, D. The role of antiepileptic drugs in sudden unexpected death in epilepsy / D. Aurlien, L. Gjerstad, E. Taubøll // *Seizure*. – 2016. – T. 43. – № 4068. – C. 56–60.
30. Bardai, A. Epilepsy is a risk factor for sudden cardiac arrest in the general population. / A. Bardai, R.J. Lamberts, M.T. Blom, A.M. Spanjaart, J. Berdowski, S.R. van der Staal, H.J. Brouwer, R.W. Koster, J.W. Sander, R.D. Thijs, H.L. Tan // *PloS one*. – 2012. – T. 7. – № 8. – C. e42749.
31. Barot, N. Autonomic aspects of sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) / N. Barot, M. Nei // *Clinical Autonomic Research* – 2019. – T. 29. – № 2. – C. 151–160.
32. Basili, L.M. Ictal atrial fibrillation during focal seizures: a case report and literature review / L.M. Basili, A. Morano, J. Fattouch, M. Fanella, M. Albin, F. Avorio, E.C. Irelli, M. Manfredi, C. Urani, S. Strano, A.T. Giallonardo, C. Di Bonaventura // *Epileptic Disorders*. – 2019. – T. 21. – № 3. – C. 295–301.
33. Baumgartner, C. Autonomic symptoms during epileptic seizures / C. Baumgartner, S. Lurger, F. Leutmezer // *Epileptic Disorders*. – 2001. – T. 3. – № 3. – C. 103–116.

34. Baysal-Kirac, L. Neuronal autoantibodies in epilepsy patients with peri-ictal autonomic findings / L. Baysal-Kirac, E. Tuzun, E. Erdag, C. Ulusoy, E.N. Vanli-Yavuz, E. Ekizoglu, S. Peach, M. Sezgin, N. Bebek, C. Gurses, A. Gokyigit, A. Vincent, B. Baykan // *Journal of Neurology*. – 2016. – T. 263. – № 3. – C. 455–466.
35. Beck, A.T. An inventory for measuring depression / A.T. Beck, C.H. Ward, M. Mendelson, J. Mock, J. Erbaugh // *Archives of general psychiatry*. – 1961. – T. 4. – № 6. – C. 561–571.
36. Behbahani, S. Classification of ictal and seizure-free HRV signals with focus on lateralization of epilepsy / S. Behbahani, N.J. Dabanloo, A.M. Nasrabadi, A. Dourado // *Technology and Health Care*. – 2016. – T. 24. – № 1. – C. 43–56.
37. Belloni, G.B. Vegetative epilepsy / G.B. Belloni, H. Terzian // *Acta neurovegetativa*. – 1961. – T. 23. – C. 166.
38. Benowitz, N.L. Status epilepticus: Divergence of sympathetic activity and cardiovascular response / N.L. Benowitz, R.P. Simon, J.R. Copeland // *Annals of Neurology*. – 1986. – T. 19. – № 2. – C. 197–199.
39. Berilgen, M.S. Effects of epilepsy on autonomic nervous system and respiratory function tests / M.S. Berilgen, T. Sari, S. Bulut, B. Mungen // *Epilepsy and Behavior*. – 2004. – T. 5. – № 4. – C. 513–516.
40. Bigger, J.T. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction / J.T. Bigger, J.L. Fleiss, R.C. Steinman, L.M. Rolnitzky, R.E. Kleiger, J.N. Rottman // *Circulation*. – 1992. – T. 85. – № 1. – C. 164–171.
41. Bloomfield, D.M. Passive head-up tilt and actively standing up produce similar overall changes in autonomic balance / D.M. Bloomfield, E.S. Kaufman, J. Bigger, J. Fleiss, L. Rolnitzky, R. Steinman // *American Heart Journal*. – 1997. – T. 134. – № 2 I. – C. 316–320.
42. Bloomfield, D.M. Comparison of spontaneous vs. metronome-guided breathing on assessment of vagal modulation using RR variability. / D.M. Bloomfield, A. Magnano, J.T. Bigger, H. Rivadeneira, M. Parides, R.C. Steinman // *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*. – 2001. – T. 280. – № 3. – C. H1145-1150.
43. Blumenfeld, H. Positive and negative network correlations in temporal lobe epilepsy / H. Blumenfeld, K.A. McNally, S.D. Vanderhill, A.L.B. Paige, R. Chung, K. Davis, A.D. Norden, R. Stokking, C. Studholme, E.J. Novotny, I.G. Zubal, S.S. Spencer // *Cerebral Cortex*. – 2004. – T. 14. – № 8. – C. 892–902.
44. Blumhardt, L.D. Electrocardiographic accompaniments of temporal lobe epileptic seizures / L.D. Blumhardt, P.E.M. Smith, L. Owen // *The Lancet*. – 1986. – T. 327. – № 8489. – C. 1051–1056.

45. Bozorgi, A. Significant postictal hypotension: Expanding the spectrum of seizure-induced autonomic dysregulation / A. Bozorgi, S. Chung, F. Kaffashi, K.A. Loparo, S. Sahoo, G.Q. Zhang, K. Kaiboriboon, S.D. Lhatoo // *Epilepsia*. – 2013. – T. 54. – № 9. – C. e127-30.
46. Brateanu, A. Heart rate variability after myocardial infarction: what we know and what we still need to find out / A. Brateanu // *Current Medical Research and Opinion*. – 2015. – T. 31. – № 10. – C. 1855–1860.
47. Bravi, A. Review and classification of variability analysis techniques with clinical applications / A. Bravi, A. Longtin, A. Seely // *BioMedical Engineering Online*. – 2011. – T. 10. – № 1. – C. 90.
48. Britton, J.W. The ictal bradycardia syndrome: Localization and lateralization / J.W. Britton, G. Ghearing, E. Benarroch, G. Cascino // *Epilepsia*. – 2006. – T. 47. – № 4. – C. 737–744.
49. Brotherstone, R. Parasympathetic alteration during sub-clinical seizures / R. Brotherstone, A. McLellan // *Seizure*. – 2012. – T. 21. – № 5. – C. 391–398.
50. Buysse, D.J. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research / D.J. Buysse, C.F. Reynolds III, T.H. Monk, S.R. Berman, D.J. Kupfer // *Psychiatry research*. – 1989. – T. 28. – № 2. – C. 193–213.
51. Caciagli, L. A meta-Analysis on progressive atrophy in intractable temporal lobe epilepsy: Time is brain? / L. Caciagli, A. Bernasconi, S. Wiebe, M. Koepp, N. Bernasconi, B.C. Bernhardt // *Neurology*. – 2017. – T. 89. – № 5. – C. 506–516.
52. Cadeddu, C. Cardiovascular modulation during vagus nerve stimulation therapy in patients with refractory epilepsy / C. Cadeddu, M. Deidda, G. Mercurio, A. Tuveri, A. Muroi, S. Nocco, M. Puligheddu, A. Maleci, F. Marrosu // *Epilepsy Research*. – 2010. – T. 92. – № 2–3. – C. 145–152.
53. Callaghan, B. Remission and relapse in a drug-resistant epilepsy population followed prospectively. / B. Callaghan, M. Schlesinger, W. Rodemer, J. Pollard, D. Hesdorffer, W. Allen Hauser, J. French // *Epilepsia*. – 2011. – T. 52. – № 3. – C. 619–626.
54. Can, I. Carbamazepine-induced atrioventricular block in an elderly woman / I. Can, V. Tholakanahalli // *Turk Kardiyoloji Dernegi Arsivi*. – 2016. – T. 44. – № 1. – C. 68–70.
55. Carolis, P. De Transient hypohidrosis induced by topiramate / P. De Carolis, F. Magnifico, G. Pierangeli, R. Rinaldi, M. Galeotti, S. Cevoli, P. Cortelli // *Epilepsia*. – 2003. – T. 44. – № 7. – C. 974–976.
56. Catenoix, H. Recording the insula during ictal asystole / H. Catenoix, F. Mauguière, M. Guénot, J. Isnard, P. Ryvlin // *International Journal of Cardiology*. – 2013. – T. 169. – № 2. – C. e28–e30.

57. Cechetto, D.F. Subcortical sites mediating sympathetic responses from insular cortex in rats. / D.F. Cechetto, S.J. Chen // *The American journal of physiology*. – 1990. – T. 258. – № 1 Pt 2. – C. R245-55.
58. Celik, I.E. A rare cause of 2:1 atrioventricular block: Carbamazepine / I.E. Celik, A. Akyel, M. Colgecen, O. Ozeke // *American Journal of Emergency Medicine*. – 2015. – T. 33. – № 10. – C. 1541.e3-1541.e4.
59. Cerminara, C. Hypohidrosis During Topiramate Treatment : A Rare and Reversible Side Effect / C. Cerminara, S. Seri, R. Bombardieri, M. Pinci // *Pediatric neurology*. – 2006. – T. 34. – № 5. – C. 392–394.
60. Chandra, P. Predictors of heart rate variability and its prognostic significance in chronic kidney disease / P. Chandra, R.L. Sands, B.W. Gillespie, N.W. Levin, P. Kotanko, M. Kiser, F. Finkelstein, A. Hinderliter, R. Pop-Busui, S. Rajagopalan, R. Saran // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2012. – T. 27. – № 2. – C. 700–709.
61. Chen, Z. Brain-Heart Interaction: Cardiac Complications after Stroke / Z. Chen, P. Venkat, D. Seyfried, M. Chopp, T. Yan, J. Chen // *Circulation Research* – 2017. – T. 121. – № 4. – C. 451–468.
62. Chinnasami, S. Sinus node dysfunction: An adverse effect of lacosamide / S. Chinnasami, C. Rathore, J.S. Duncan // *Epilepsia*. – 2013. – T. 54. – № 6. – C. e90-3.
63. Chouchou, F. The neural bases of ictal tachycardia in temporal lobe seizures / F. Chouchou, R. Bouet, V. Pichot, H. Catenoux, F. Mauguière, J. Jung // *Clinical Neurophysiology*. – 2017. – T. 128. – № 9. – C. 1810–1819.
64. Christensen, H. Insular lesions, ECG abnormalities, and in outcome in acute stroke / H. Christensen, G. Boysen, A.F. Christensen, H.H. Johannesen // *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. – 2005. – T. 76. – № 2. – C. 269–271.
65. Chroni, E. Interictal alterations of cardiovagal function in chronic epilepsy / E. Chroni, V. Sirrou, E. Trachani, G.C. Sakellaropoulos, P. Polychronopoulos // *Epilepsy Research*. – 2009. – T. 83. – № 2–3. – C. 117–123.
66. Ciszowski, K. The influence of carbamazepine plasma level on blood pressure and some ECG parameters in patients with acute intoxication. / K. Ciszowski, D. Szpak, B. Jenner // *Przegląd lekarski*. – 2007. – T. 64. – № 4–5. – C. 248–51.
67. Danielsson, B.R. Effects of the antiepileptic drugs lamotrigine, topiramate and gabapentin on hERG potassium currents / B.R. Danielsson, K. Lansdell, L. Patmore, T. Tomson // *Epilepsy Research*. – 2005. – T. 63. – № 1. – C. 17–25.

68. DeGiorgio, A.C. Ventricular tachycardia associated with lacosamide co-medication in drug-resistant epilepsy / A.C. DeGiorgio, T.E. Desso, L. Lee, C.M. DeGiorgio // *Epilepsy and Behavior Case Reports*. – 2013. – T. 1. – № 1. – C. 26–28.
69. DeGiorgio, C.M. Atrial flutter/atrial fibrillation associated with lacosamide for partial seizures / C.M. DeGiorgio // *Epilepsy and Behavior*. – 2010. – T. 18. – № 3. – C. 322–324.
70. DeGiorgio, C.M. RMSSD, a measure of vagus-mediated heart rate variability, is associated with risk factors for SUDEP: The SUDEP-7 Inventory / C.M. DeGiorgio, P. Miller, S. Meymandi, A. Chin, J. Epps, S. Gordon, J. Gornbein, R.M. Harper // *Epilepsy and Behavior*. – 2010. – T. 19. – № 1. – C. 78–81.
71. Delaunoy, A. Cardiac safety of lacosamide: The non-clinical perspective / A. Delaunoy, A. Colomar, B.O. Depelchin, M. Cornet // *Acta Neurologica Scandinavica*. – 2015. – T. 132. – № 5. – C. 337–345.
72. Deleo, F. Histological and MRI markers of white matter damage in focal epilepsy // *Epilepsy Res*. – 2018. – T. 140. – 29–38c.
73. Dericioglu, N. Heart rate variability remains reduced and sympathetic tone elevated after temporal lobe epilepsy surgery / N. Dericioglu, M. Demirci, O. Cataltepe, N. Akalan, S. Saygi // *Seizure*. – 2013. – T. 22. – № 9. – C. 713–718.
74. DeSalvo, M.N. Altered structural connectome in temporal lobe epilepsy. / M.N. DeSalvo, L. Douw, N. Tanaka, C. Reinsberger, S.M. Stuffelbeem // *Radiology*. – 2014. – T. 270. – № 3. – C. 842–848.
75. Devinsky, O. Effects of seizures on autonomic and cardiovascular function / O. Devinsky // *Epilepsy currents*. – 2004. – T. 4. – № 2. – C. 43–46.
76. Devinsky, O. Sudden unexpected death in epilepsy: epidemiology, mechanisms, and prevention / O. Devinsky, D.C. Hesdorffer, D.J. Thurman, S. Lhatoo, G. Richerson // *The Lancet Neurology*. – 2016. – T. 15. – № 10. – C. 1075–1088.
77. Devinsky, O. Interictal autonomic nervous system function in patients with epilepsy. / O. Devinsky, K. Perrine, W.H. Theodore // *Epilepsia*. – 1994. – T. 35. – № 1. – C. 199–204.
78. Devinsky, O. Epilepsy. / O. Devinsky, A. Vezzani, T.J. O'Brien, N. Jette, I.E. Scheffer, M. de Curtis, P. Perucca // *Nature reviews. Disease primers*. – 2018. – T. 4. – C. 18024.
79. Dlouhy, B.J. Breathing inhibited when seizures spread to the amygdala and upon amygdala stimulation / B.J. Dlouhy, B.K. Gehlbach, C.J. Kreple, H. Kawasaki, H. Oya, C. Buzza, M.A. Granner, M.J. Welsh, M.A. Howard, J.A. Wemmie, G.B. Richerson // *Journal of Neuroscience*. – 2015. – T. 35. – № 28. – C. 10281–10289.
80. Drake, M.E. Electrophysiologic assessment of autonomic function in epilepsy / M.E. Drake, J.M. Andrews, C.M. Castleberry // *Seizure*. – 1998. – T. 7. – № 2. – C. 91–96.

81. Druschky, A. Interictal cardiac autonomic dysfunction in temporal lobe epilepsy demonstrated by [(123)I]metaiodobenzylguanidine-SPECT. / A. Druschky, M.J. Hilz, P. Hopp, G. Platsch, M. Radespiel-Tröger, K. Druschky, T. Kuwert, H. Stefan, B. Neundörfer // *Brain*. – 2001. – T. 124. – № Pt 12. – C. 2372–82.
82. Dütsch, M. Impaired baroreflex function in temporal lobe epilepsy / M. Dütsch, M.J. Hilz, O. Devinsky // *Journal of Neurology*. – 2006. – T. 253. – № 10. – C. 1300–1308.
83. Edlow, B.L. The Structural Connectome of the Human Central Homeostatic Network / B.L. Edlow, J.A. McNab, T. Witzel, H.C. Kinney // *Brain Connectivity*. – 2015. – T. 6. – № 3. – C. 187–200.
84. El-Sayed, H.L. Non-invasive assessment of cardioregulatory autonomic functions in children with epilepsy / H.L. El-Sayed, A.A. Kotby, H.Y. Tomoum, E.S. El-Hadidi, S.E. El Behery, A.M. El-Ganzory // *Acta Neurologica Scandinavica*. – 2007. – T. 115. – № 6. – C. 377–384.
85. Engel, J.J. Connectomics and epilepsy. / J.J. Engel, P.M. Thompson, J.M. Stern, R.J. Staba, A. Bragin, I. Mody // *Current opinion in neurology*. – 2013. – T. 26. – № 2. – C. 186–194.
86. Englot, D.J. Functional connectivity disturbances of the ascending reticular activating system in temporal lobe epilepsy / D.J. Englot, P.F. D’Haese, P.E. Konrad, M.L. Jacobs, J.C. Gore, B.W. Abou-Khalil, V.L. Morgan // *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. – 2017. – T. 88. – № 11. – C. 925–932.
87. Espinosa-Jovel, C. Serial arterial spin labeling MRI in autonomic status epilepticus due to anti-LGI1 encephalitis / C. Espinosa-Jovel, R. Toledano, I. Garcia-Morales, J. Alvarez-Linera, A. Gil-Nagel // *Neurology*. – 2016. – T. 87. – № 4. – C. 443–444.
88. Evrengül, H. Time and frequency domain analyses of heart rate variability in patients with epilepsy / H. Evrengül, H. Tanriverdi, D. Dursunoglu, A. Kaftan, O. Kuru, U. Unlu, M. Kilic // *Epilepsy Research*. – 2005. – T. 63. – № 2–3. – C. 131–139.
89. Ewing, D.J. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes / D.J. Ewing, C.N. Martyn, R.J. Young, B.F. Clarke // *Diabetes care*. – 1985. – T. 8. – № 5. – C. 491–498.
90. Faisy, C. Carbamazepine-associated severe left ventricular dysfunction / C. Faisy, E. Guerot, J.L. Diehl, N. Rezgüi, J. Labrousse // *Journal of Toxicology - Clinical Toxicology*. – 2000. – T. 38. – № 3. – C. 339–342.
91. Ferri, R. Heart rate variability during sleep in children with partial epilepsy. / R. Ferri, L. Curzi-Dascalova, A. Arzimanoglou, M. Bourgeois, C. Beaud, M.L. Nunes, M. Elia, S.A. Musumeci, M. Tripodi // *Journal of Sleep Research*. – 2002. – T. 11. – № 2. – C. 153–60.
92. Ferrie, C.D. Autonomic status epilepticus in panayiotopoulos syndrome and other childhood and adult epilepsies: A consensus view / C.D. Ferrie, R. Caraballo, A. Covanis, V. Demirbilek,

- A. Dervent, N. Fejerman, L. Fusco, R.A. Grünewald, O. Kanazawa, M. Koutroumanidis, C. Lada, J.H. Livingston, A. Nicotra, H. Oguni, Z. Martinovic, D.R. Nordli, P. Parisi, R.C. Scott, N. Specchio, A. Verrotti, F. Vigevano, M.C. Walker, K. Watanabe, H. Yoshinaga, C.P. Panayiotopoulos // *Epilepsia*. – 2007. – T. 48. – № 6. – C. 1165–1172.
93. Finsterer, J. CNS disease triggering Takotsubo stress cardiomyopathy / J. Finsterer, K. Wahbi // *International journal of cardiology*. – 2014. – T. 177. – № 2. – C. 322–329.
94. Fisher, R.S. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE) / R.S. Fisher, W.V.E. Boas, W. Blume, C. Elger, P. Genton, P. Lee, J. Engel Jr // *Epilepsia*. – 2005. – T. 46. – № 4. – C. 470–472.
95. Fisher, R.S. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy / R.S. Fisher, C. Acevedo, A. Arzimanoglou, A. Bogacz, J.H. Cross, C.E. Elger, J. Engel Jr, L. Forsgren, J.A. French, M. Glynn // *Epilepsia*. – 2014. – T. 55. – № 4. – C. 475–482.
96. Fisher, R.S. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology / R.S. Fisher, J.H. Cross, J.A. French, N. Higurashi, E. Hirsch, F.E. Jansen, L. Lagae, S.L. Moshé, J. Peltola, E. Roulet Perez // *Epilepsia*. – 2017. – T. 58. – № 4. – C. 522–530.
97. Fogarasi, A. Autonomic symptoms during childhood partial epileptic seizures / A. Fogarasi, J. Janszky, I. Tuxhorn // *Epilepsia*. – 2006. – T. 47. – № 3. – C. 584–588.
98. Franco, A.C. Ictal ipsilateral sweating in focal epilepsy / A.C. Franco, S. Noachtar, J. Rémi // *Seizure*. – 2017. – T. 50. – C. 4–5.
99. Freeman, R. Autonomic epilepsy / R. Freeman, S. Schachter // *Seminars in Neurology* – 1995. – T. 15. – № 2. – C. 158–166.
100. Freeman, R. Cardiovascular manifestations of autonomic epilepsy / R. Freeman // *Clinical Autonomic Research*. – 2006. – T. 16. – № 1. – C. 12–17.
101. Freeman, R. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome / R. Freeman, W. Wieling, F.B. Axelrod, D.G. Benditt, E. Benarroch, I. Biaggioni, W.P. Cheshire, T. Chelimsky, P. Cortelli, C.H. Gibbons, D.S. Goldstein, R. Hainsworth, M.J. Hilz, G. Jacob, H. Kaufmann, J. Jordan, L.A. Lipsitz, B.D. Levine, P.A. Low, C. Mathias, S.R. Raj, D. Robertson, P. Sandroni, I.J. Schatz, R. Schondorf, J.M. Stewart, J.G. van Dijk // *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*. – 2011. – T. 161. – № 1–2. – C. 46–48.
102. Frei, M.G. Left vagus nerve stimulation with the neurocybernetic prosthesis has complex effects on heart rate and on its variability in humans / M.G. Frei, I. Osorio // *Epilepsia*. – 2001. – T. 42. – № 8. – C. 1007–1016.

103. Freitas, J. Age-specific periictal electroclinical features of generalized tonic-clonic seizures and potential risk of sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP). / J. Freitas, G. Kaur, G.B.-V. Fernandez, C. Tatsuoka, F. Kaffashi, K.A. Loparo, S. Rao, J. Loplumlert, K. Kaiboriboon, S. Amina, I. Tuxhorn, S.D. Lhatoo // *Epilepsy and Behavior*. – 2013. – T. 29. – № 2. – C. 289–294.
104. Funata, K. Respiratory arrest at the onset of idiopathic childhood occipital epilepsy of Gastaut / K. Funata, T. Shike, T. Takenouchi, Y. Yamashita, T. Takahashi // *Brain and Development*. – 2018. – T. 40. – № 1. – C. 74–76.
105. Gaitatzis, A. The somatic comorbidity of epilepsy: a weighty but often unrecognized burden. / A. Gaitatzis, S.M. Sisodiya, J.W. Sander // *Epilepsia*. – 2012. – T. 53. – № 8. – C. 1282–1293.
106. Garamendi-Ruiz, I. Cardiovascular autonomic effects of vagus nerve stimulation / I. Garamendi-Ruiz, J. Gomez-Esteban // *Clinical Autonomic Research* – 2019. – T. 29. – № 2. – C. 183–194.
107. Gasca-salas, C. Neurologic diagnostic criteria for functional neurologic disorders / C. Gasca-Salas, A.E. Lang // *Handbook of Clinical Neurology*. – 2016. – T. 139. – C. 193–212.
108. Gelsema, A.J. Cardiovascular effects of neuronal activation of the extended amygdala in rats / A.J. Gelsema, N.E. Copeland, G. Drolet, H. Bachelard // *Brain Research*. – 1993. – T. 626. – № 1–2. – C. 156–166.
109. Gencpinar, P.I.N.A.R. Cardiac Autonomic Dysfunction in Patients with Infantile Spasm and the Effect of Adrenocorticotrophic Hormone Treatment / P.I.N.A.R. Gencpinar, A. Kocabas, Ö. Duman, N.O. Dündar, S. Haspolat, F. Kardelen // *Journal of Child Neurology*. – 2016. – T. 31. – № 2. – C. 134–137.
110. George, J.R. Comparison of anti-epileptic drug levels in different cases of sudden death. / J.R. George, G.G. Davis // *Journal of forensic sciences*. – 1998. – T. 43. – № 3. – C. 598–603.
111. Ghchime, R. Cerebral Hemispheric Lateralization Associated with Hippocampal Sclerosis May Affect Interictal Cardiovascular Autonomic Functions in Temporal Lobe Epilepsy / R. Ghchime, H. Benjelloun, H. Kiai, H. Belaidi, F. Lahjouji, R. Ouazzani // *Epilepsy Research and Treatment*. – 2016. – T. 2016. – C. 1–7.
112. Giovannini, G. Ictal asystole as the first presentation of epilepsy: A case report and systematic literature review / G. Giovannini, S. Meletti // *Epilepsy and Behavior Case Reports*. – 2014. – T. 2. – № 1. – C. 136–141.
113. Gleichgerrcht, E. Connectomics and graph theory analyses: Novel insights into network abnormalities in epilepsy / E. Gleichgerrcht, M. Kocher, L. Bonilha // *Epilepsia*. – 2015. – T. 56. – № 11. – C. 1660–1668.

114. Goit, R.K. Alteration of cardiac autonomic function in patients with newly diagnosed epilepsy / R.K. Goit, S.K. Jha, B.N. Pant // *Physiological Reports*. – 2016. – T. 4. – № 11. – C. pii: e12826.
115. Goldstein, D.S. Low-frequency power of heart rate variability is not a measure of cardiac sympathetic tone but may be a measure of modulation of cardiac autonomic outflows by baroreflexes / D.S. Goldstein, O. Benthoo, M.Y. Park, Y. Sharabi // *Experimental Physiology*. – 2011. – T. 96. – № 12. – C. 1255–1261.
116. Goodman, J.H. Kindled Seizures Elevate Blood Pressure and Induce Cardiac Arrhythmias / J.H. Goodman, R.W. Homan, I.L. Crawford // *Epilepsia*. – 1990. – T. 31. – № 5. – C. 489–495.
117. Gowers, W.R. The Border-land of Epilepsy: Faints, Vagal Attacks, Vertigo, Migraine, Sleep Symptoms, and Their Treatment / W. R. Gowers. – P. Blakiston's son & Company, 1907.
118. Guekht, A. Epilepsy, Comorbidities and Treatments. / A. Guekht // *Current pharmaceutical design*. – 2017. – T. 23. – № 37. – C. 5702–5726.
119. Gutiérrez-Maldonado, E. Sign and magnitude scaling properties of heart rate fluctuations following vagus nerve stimulation in a patient with drug-resistant epilepsy / E. Gutiérrez-Maldonado, C.I. Ledesma-Ramírez, A.C. Pliego-Carrillo, J.J. Reyes-Lagos // *Epilepsy and Behavior Case Reports*. – 2018. – T. 10. – C. 78–81.
120. Guye, M. The role of corticothalamic coupling in human temporal lobe epilepsy / M. Guye, J. Régis, M. Tamura, F. Wendling, A.M. Gonigal, P. Chauvel, F. Bartolomei // *Brain*. – 2006. – T. 129. – № 7. – C. 1917–1928.
121. Hamilton, D.V. Carbamazepine and heart block / D.V. Hamilton // *Lancet*. – 1978. – T. 311. – № 8078. – C. 1365.
122. Hampel, K.G. Impaired baroreflex sensitivity after bilateral convulsive seizures in patients with focal epilepsy / K.G. Hampel, C.E. Elger, R. Surges // *Frontiers in Neurology*. – 2017. – T. 8. – C. 210.
123. Hampel, K.G. Recurrence risk of ictal asystole in epilepsy / K.G. Hampel, R.D. Thijs, C.E. Elger, R. Surges // *Neurology*. – 2017. – T. 89. – № 8. – C. 785–791.
124. Harnod, T. Heart rate variability in patients with frontal lobe epilepsy / T. Harnod, C.C.H. Yang, Y.L. Hsin, P.J. Wang, K.R. Shieh, T.B.J. Kuo // *Seizure*. – 2009. – T. 18. – № 1. – C. 21–25.
125. Hendrickson, R. Panic attack symptoms differentiate patients with epilepsy from those with psychogenic nonepileptic spells (PNES) / R. Hendrickson, A. Popescu, R. Dixit, G. Ghearing, A. Bagic // *Epilepsy and Behavior*. – 2014. – T. 37. – C. 210–214.

126. Herskovitz, M. Atrial fibrillation associated with epileptic seizures / M. Herskovitz, Y. Schiller // *Archives of Neurology*. – 2012. – T. 69. – № 9. – C. 1197–1199.
127. Hesdorffer, D.C. Do antiepileptic drugs or generalized tonic-clonic seizure frequency increase SUDEP risk? A combined analysis / D.C. Hesdorffer, T. Tomson, E. Benn, J.W. Sander, L. Nilsson, Y. Langan, T.S. Walczak, E. Beghi, M.J. Brodie, W.A. Hauser // *Epilepsia*. – 2012. – T. 53. – № 2. – C. 249–252.
128. Hewetson, K.A. Sick sinus syndrome aggravated by carbamazepine therapy for epilepsy / K.A. Hewetson, A.E.S. Ritch, R.D.S. Watson // *Postgraduate Medical Journal*. – 1986. – T. 62. – № 728. – C. 497–498.
129. Hilz, M.J. Decrease of sympathetic cardiovascular modulation after temporal lobe epilepsy surgery / M.J. Hilz, O. Devinsky, W. Doyle, A. Mauerer, M. Dütsch // *Brain*. – 2002. – T. 125. – № 5. – C. 985–995.
130. Hilz, M.J. Hemispheric influence on autonomic modulation and baroreflex sensitivity. / M.J. Hilz, M. Dütsch, K. Perrine, P.K. Nelson, U. Rauhut, O. Devinsky // *Annals of Neurology*. – 2001. – T. 49. – № 5. – C. 575–584.
131. Hilz, M.J. Outcome of epilepsy surgery correlates with sympathetic modulation and neuroimaging of the heart / M.J. Hilz, G. Platsch, K. Druschky, E. Pauli, T. Kuwert, H. Stefan, B. Neundörfer, A. Druschky // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2003. – T. 216. – № 1. – C. 153–162.
132. Ide, A. Intermittent complete atrioventricular block after long term low-dose carbamazepine therapy with a serum concentration less than the therapeutic level / A. Ide, Y. Kamijo // *Internal Medicine*. – 2007. – T. 46. – № 9. – C. 627–629.
133. Isojärvi, J.I.T. Interictal cardiovascular autonomic responses in patients with epilepsy / J.I.T. Isojärvi, H. Ansakorpi, K. Suominen, U. Tolonen, M. Repo, V. V Myllylä // *Epilepsia*. – 1998. – T. 39. – № 4. – C. 420–426.
134. Jansen, K. Cardiac autonomic dysfunction in West syndrome / K. Jansen, S. Vandeput, S. Van Huffel, L. Lagae // *Epilepsy Research*. – 2012. – T. 102. – № 3. – C. 167–172.
135. Jansen, K. Ictal and interictal respiratory changes in temporal lobe and absence epilepsy in childhood / K. Jansen, C. Varon, S. Van Huffel, L. Lagae // *Epilepsy Research*. – 2013. – T. 106. – № 3. – C. 410–416.
136. Jeppesen, J. Heart rate variability analysis indicates preictal parasympathetic overdrive preceding seizure-induced cardiac dysrhythmias leading to sudden unexpected death in a patient with epilepsy / J. Jeppesen, A. Fuglsang-Frederiksen, R. Brugada, B. Pedersen, G. Rubboli, P. Johansen, S. Beniczky // *Epilepsia*. – 2014. – T. 55. – № 7. – C. e67–e71.

137. Jeppesen, J. Comparing maximum autonomic activity of psychogenic non-epileptic seizures and epileptic seizures using heart rate variability / J. Jeppesen, S. Beniczky, P. Johansen, P. Sidenius, A. Fuglsang-Frederiksen // *Seizure*. – 2016. – T. 37. – C. 13–19.
138. Johnson, C.D. Carbamazepine-induced sinus node dysfunction. / C.D. Johnson, H. Rivera, J.E. Jiménez // *Puerto Rico health sciences journal*. – 1997. – T. 16. – № 1. – C. 45–9.
139. Kang, D.Y. Recurrent syncope triggered by temporal lobe epilepsy: Ictal bradycardia syndrome / D.Y. Kang, I.Y. Oh, S.R. Lee, W.S. Choe, J.H. Yoon, S.K. Lee, E.K. Choi, S. Oh // *Korean Circulation Journal*. – 2012. – T. 42. – № 5. – C. 349–351.
140. Kang, J.Y. Equivocal significance of post-ictal generalized EEG suppression as a marker of SUDEP risk / J.Y. Kang, A.H. Rabiei, L. Myint, M. Nei // *Seizure*. – 2017. – T. 48. – C. 28–32.
141. Kasarskis, E.J. Carbamazepine-induced cardiac dysfunction. Characterization of two distinct clinical syndromes. / E.J. Kasarskis, C.S. Kuo, R. Berger, K.R. Nelson // *Archives of internal medicine*. – 1992. – T. 152. – № 1. – C. 186–91.
142. Katsiki, N. The effects of antiepileptic drugs on vascular risk factors: A narrative review / N. Katsiki, D.P. Mikhailidis, D.R. Nair // *Seizure*. – 2014. – T. 23. – № 9. – C. 677–684.
143. Kaufman, K.R. Low-dose lacosamide-induced atrial fibrillation: Case analysis with literature review / K.R. Kaufman, A.E. Velez, S. Wong, R. Mani // *Epilepsy and Behavior Case Reports*. – 2013. – T. 1. – № 1. – C. 22–25.
144. Kaufmann, H. Autonomic dysfunction in Parkinson disease Elsevier / H. Kaufmann, D. Goldstein // *Handbook of Clinical Neurology*. – 2013. – V. 117. – C. 259–278.
145. Keezer, M.R. Comorbidities of epilepsy: Current concepts and future perspectives / M.R. Keezer, S. Sisodiya, J. Sander // *The Lancet Neurology*. – 2016. – T. 15. – № 1. – C. 106–115.
146. Kennebäck, G. Electrophysiologic effects and clinical hazards of carbamazepine treatment for neurologic disorders in patients with abnormalities of the cardiac conduction system / G. Kennebäck, L. Bergfeldt, H. Vallin, T. Tomson, O. Edhag // *American Heart Journal*. – 1991. – T. 121. – № 5. – C. 1421–1429.
147. Kerling, F. Relation between ictal asystole and cardiac sympathetic dysfunction shown by MIBG-SPECT / F. Kerling, M. Dütsch, R. Linke, T. Kuwert, H. Stefan, M.J. Hilz // *Acta Neurologica Scandinavica*. – 2009. – T. 120. – № 2. – C. 123–129.
148. Kleiger, R.E. Stability over time of variables measuring heart rate variability in normal subjects / R.E. Kleiger, J.T. Bigger, M.S. Bosner, M.K. Chung, J.R. Cook, L.M. Rolnitzky,

- R. Steinman, J.L. Fleiss // *The American Journal of Cardiology*. – 1991. – T. 68. – № 6. – C. 626–630.
149. Kleiger, R.E. Heart rate variability: Measurement and clinical utility / R.E. Kleiger, P.K. Stein, J.T. Bigger // *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. – 2005. – T. 10. – № 1. – C. 88–101.
150. Klimaszyk, D. Cardiac toxicity of carbamazepine. / D. Klimaszyk, M. Łukasik-Głębocka // *Przegląd lekarski*. – 2002. – T. 59. – № 4–5. – C. 384–385.
151. Koseoglu, E. Factors that affect interictal cardiovascular autonomic dysfunction in temporal lobe epilepsy: Role of hippocampal sclerosis / E. Koseoglu, S. Kucuk, F. Arman, A.O. Ersoy // *Epilepsy and Behavior*. – 2009. – T. 16. – № 4. – C. 617–621.
152. Koutsampasopoulos, K. Carbamazepine induced atrial tachycardia with complete AV block. / K. Koutsampasopoulos, A. Zotos, M. Papamichalis, K. Papaioannou // *Hippokratia*. – 2014. – T. 18. – № 2. – C. 185–186.
153. Krishnan, V. Interictal 12-lead electrocardiography in patients with epilepsy / V. Krishnan, K.B. Krishnamurthy // *Epilepsy and Behavior*. – 2013. – T. 29. – № 1. – C. 240–246.
154. Kruijs, S.J.M. van der Autonomic nervous system functioning associated with psychogenic nonepileptic seizures: Analysis of heart rate variability / S.J.M. van der Kruijs, K.E.J. Vonck, G.R. Langereis, L.M.G. Feijs, N.M.G. Bodde, R.H.C. Lazon, E. Carrette, P.A.J.M. Boon, W.H. Backes, J.F.A. Jansen, A.P. Aldenkamp, P.J.M. Cluitmans // *Epilepsy and Behavior*. – 2016. – T. 54. – C. 14–19.
155. Kwan, P. Drug-Resistant Epilepsy / P. Kwan, S.C. Schachter, M.J. Brodie // *The New England Journal of Medicine*. – 2011. – № 365. – C. 919–926.
156. Lacuey, N. Left-insular damage, autonomic instability, and sudden unexpected death in epilepsy / N. Lacuey, B. Zonjy, W. Theerannaew, K.A. Loparo, C. Tatsuoka, J. Sahadevan, S.D. Lhatoo // *Epilepsy and Behavior*. – 2016. – T. 55. – C. 170–173.
157. Lacuey, N. Cortical structures associated with human blood pressure control / N. Lacuey, J.P. Hampson, W. Theeranaew, B. Zonjy, A. Vithala, N.J. Hupp, K.A. Loparo, J.P. Miller, S.D. Lhatoo // *JAMA Neurology*. – 2018. – T. 75. – № 2. – C. 194–202.
158. Lacuey, N. Insular resection may lead to autonomic function changes / N. Lacuey, V. Garg, B. Bangert, J.P. Hampson, J. Miller, S. Lhatoo // *Epilepsy and Behavior*. – 2019. – T. 97. – C. 260–264.
159. Lamberts, R.J. Postictal generalized EEG suppression is not associated with periictal cardiac autonomic instability in people with convulsive seizures / R.J. Lamberts, S. Laranjo,

- S.N. Kalitzin, D.N. Velis, I. Rocha, J.W. Sander, R.D. Thijs // *Epilepsia*. – 2013. – T. 54. – № 3. – C. 523–529.
160. Lamberts, R.J. Increased prevalence of ECG markers for sudden cardiac arrest in refractory epilepsy / R.J. Lamberts, M.T. Blom, J. Novy, M. Belluzzo, A. Seldenrijk, B.W. Penninx, J.W. Sander, H.L. Tan, R.D. Thijs // *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. – 2015. – T. 86. – № 3. – C. 309–313.
161. Lathers, C.M. Synchronization of cardiac autonomic neural discharge with epileptogenic activity: the lockstep phenomenon / C.M. Lathers, P.L. Schraeder, F.L. Weiner // *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. – 1987. – T. 67. – № 3. – C. 247–259.
162. Lathers, C.M. Forensic antiepileptic drug levels in autopsy cases of epilepsy / C.M. Lathers, S.A. Koehler, C.H. Wecht, P.L. Schraeder // *Epilepsy and Behavior*. – 2011. – T. 22. – № 4. – C. 778–785.
163. Legriël, S. Recurrent Takotsubo cardiomyopathy triggered by convulsive status epilepticus / S. Legriël, F. Bruneel, L. Dalle, C. Appere-De-Vecchi, J.L. Georges, N. Abbosh, M. Henry-Lagarrigue, L. Revault D'Allonnes, H. Ben Mokhtar, J. Audibert, P. Guezennec, G. Troche, J.P. Bedos // *Neurocritical Care*. – 2008. – T. 9. – № 1. – C. 118–121.
164. Lemke, D.M. Takotsubo cardiomyopathy associated with seizures / D.M. Lemke, S.I. Hussain, T.J. Wolfe, M.A. Torbey, J.R. Lynch, A. Carlin, B.F.M. Fitzsimmons, O.O. Zaidat // *Neurocritical Care*. – 2008. – T. 9. – № 1. – C. 112–117.
165. van der Lende, M. Cardiac arrhythmias during or after epileptic seizures / M. van der Lende, R. Surges, J.W. Sander, R.D. Thijs // *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. – 2016. – T. 87. – № 1. – C. 69–74.
166. Leung, H. Asystole induced by electrical stimulation of the left cingulate gyrus / H. Leung, K. Schindler, P. Kwan, C. Elger // *Epileptic Disorders*. – 2007. – T. 9. – № 1. – C. 77–81.
167. Lhatoo, S.D. Nonseizure SUDEP: Sudden unexpected death in epilepsy without preceding epileptic seizures / S.D. Lhatoo, M. Nei, M. Raghavan, M. Sperling, B. Zonjy, N. Lacuey, O. Devinsky // *Epilepsia*. – 2016. – T. 57. – № 7. – C. 1161–1168.
168. Li, M.C.H. Acquired cardiac channelopathies in epilepsy: Evidence, mechanisms, and clinical significance / M.C.H. Li, T.J. O'Brien, M. Todaro, K.L. Powell // *Epilepsia*. – 2019. – C. epi.16301.
169. Licht, C.M.M. Dysregulation of the autonomic nervous system predicts the development of the metabolic syndrome. / C.M.M. Licht, E.J.C. de Geus, B.W.J.H. Penninx // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2013. – T. 98. – № 6. – C. 2484–2493.

170. Liu, H.Y. Preoperative Heart Rate Variability as Predictors of Vagus Nerve Stimulation Outcome in Patients with Drug-resistant Epilepsy / H.Y. Liu, Z. Yang, F.G. Meng, Y.G. Guan, Y.S. Ma, S.L. Liang, J.L. Lin, L.S. Pan, M.M. Zhao, W. Qu, H.W. Hao, G.M. Luan, J.G. Zhang, L.M. Li // *Scientific Reports*. – 2018. – T. 8. – № 1. – C. 3856.
171. Lossius, M.I. Changes in autonomic cardiac control in patients with epilepsy after discontinuation of antiepileptic drugs: A randomized controlled withdrawal study / M.I. Lossius, J.E. Erikssen, P. Mowinckel, P. Gulbrandsen, L. Gjerstad // *European Journal of Neurology*. – 2007. – T. 14. – № 9. – C. 1022–1028.
172. Lotufo, P.A. A systematic review and meta-analysis of heart rate variability in epilepsy and antiepileptic drugs / P.A. Lotufo, L. Valiengo, I.M. Benseñor, A.R. Brunoni // *Epilepsia*. – 2012. – T. 53. – № 2. – C. 272–282.
173. Lühdorf, K. Epilepsy in the elderly: incidence, social function, and disability / K. Lühdorf, L.K. Jensen, A.M. Plesner // *Epilepsia*. – 1986. – T. 27. – № 2. – C. 135–141.
174. Mameli, O. Sudden death in epilepsy: An experimental animal model / O. Mameli, M.A. Caria, A. Pintus, G. Padua, S. Mameli // *Seizure*. – 2006. – T. 15. – № 5. – C. 275–287.
175. Mangina, C.A. Direct electrical stimulation of specific human brain structures and bilateral electrodermal activity / C.A. Mangina, J.H. Beuzeron-Mangina // *International Journal of Psychophysiology*. – 1996. – T. 22. – № 1–2. – C. 1–8.
176. Mańka-Gaca, I. Interictal heart rate in patients with epilepsy. / I. Mańka-Gaca, B. Łabuz-Roszak, A. Machowska-Majchrzak, Z. Kalarus, B. Średniawa, K. Pierzchała // *Wiadomosci lekarskie*. – 2016. – T. 69. – № 3 pt 2. – C. 443–448.
177. Massetani, R. Alteration of cardiac function in patients with temporal lobe epilepsy: Different roles of EEG-ECG monitoring and spectral analysis of RR variability / R. Massetani, G. Strata, R. Galli, S. Gori, C. Gneri, U. Limbruno, D. Di Santo, M. Mariani, L. Murri // *Epilepsia*. – 1997. – T. 38. – № 3. – C. 363–369.
178. Massey, C.A. Mechanisms of sudden unexpected death in epilepsy: The pathway to prevention / C.A. Massey, L.P. Sowers, B.J. Dlouhy, G.B. Richerson // *Nature Reviews Neurology*. – 2014. – T. 10. – № 5. – C. 271–282.
179. May, O. Long-term predictive power of heart rate variability on all-cause mortality in the diabetic population / O. May, H. Arildsen // *Acta Diabetologica*. – 2011. – T. 48. – № 1. – C. 55–59.
180. Mayer, H. EKG abnormalities in children and adolescents with symptomatic temporal lobe epilepsy / H. Mayer, F. Benninger, L. Urak, B. Plattner, J. Geldner, M. Feucht // *Neurology*. – 2004. – T. 63. – № 2. – C. 324–328.

181. Meierkord, H. Plasma concentrations of prolactin, noradrenaline, vasopressin and oxytocin during and after a prolonged epileptic seizure / H. Meierkord, S. Shorvon, S.L. Lightman // *Acta Neurologica Scandinavica*. – 1994. – T. 90. – № 2. – C. 73–77.
182. Moore, M.T. Abdominal epilepsy. / M.T. Moore // *The Review of gastroenterology*. – 1948. – T. 15. – № 5. – C. 381–395.
183. Moseley, B. Autonomic epileptic seizures, autonomic effects of seizures, and SUDEP / B. Moseley, L. Bateman, J. Millichap, E. Wirrell, C.P. Panayiotopoulos // *Epilepsy and Behavior*. – 2013. – T. 26. – № 3. – C. 375–385.
184. Mueller, S.G. Evidence for brainstem network disruption in temporal lobe epilepsy and sudden unexplained death in epilepsy / S.G. Mueller, L.M. Bateman, K.D. Laxer // *NeuroImage: Clinical*. – 2014. – T. 5. – C. 208–216.
185. Mukherjee, S. Cardiovascular autonomic functions in well-controlled and intractable partial epilepsies / S. Mukherjee, M. Tripathi, P.S. Chandra, R. Yadav, N. Choudhary, R. Sagar, R. Bhore, R.M. Pandey, K.K. Deepak // *Epilepsy Research*. – 2009. – T. 85. – № 2–3. – C. 261–269.
186. Myers, K.A. Heart rate variability in epilepsy: A potential biomarker of sudden unexpected death in epilepsy risk / K.A. Myers, L.E. Bello-Espinosa, J.D. Symonds, S.M. Zuberi, R. Clegg, L.G. Sadleir, J. Buchhalter, I.E. Scheffer // *Epilepsia*. – 2018. – T. 59. – № 7. – C. 1372–1380.
187. Nagai, M. The insular cortex and cardiovascular system: A new insight into the brain-heart axis / M. Nagai, S. Hoshida, K. Kario // *Journal of the American Society of Hypertension*. – 2010. – T. 4. – № 4. – C. 174–182.
188. Nashef, L. Apnoea and bradycardia during epileptic seizures: Relation to sudden death in epilepsy / L. Nashef, F. Walker, P. Allen, J.W.A.S. Sander, S.D. Shorvon, D.R. Fish // *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*. – 1996. – T. 60. – № 3. – C. 297–300.
189. Natelson, B.H. Patients with epilepsy who die suddenly have cardiac disease / B.H. Natelson, R. V. Suarez, C.F. Terrence, R. Turizo // *Archives of Neurology*. – 1998. – T. 55. – № 6. – C. 857–860.
190. Nayak, C. Lack of heart rate variability during apnea in patients with juvenile myoclonic epilepsy (JME) / C. Nayak, S. Sinha, M. Nagappa, K. Thennarasu, A.B. Taly // *Sleep and Breathing*. – 2015. – T. 19. – № 4. – C. 1175–1183.
191. Nei, M. EKG abnormalities during partial seizures in refractory epilepsy / M. Nei, R.T. Ho, M.R. Sperling // *Epilepsia*. – 2000. – T. 41. – № 5. – C. 542–548.

192. Nei, M. Long-term cardiac rhythm and repolarization abnormalities in refractory focal and generalized epilepsy / M. Nei, M.R. Sperling, S. Mintzer, R.T. Ho // *Epilepsia*. – 2012. – T. 53. – № 8. – C. e137–e140.
193. Nelson, D.A. Respiratory Arrest From Seizure Discharges in Limbic System: Report of Cases / D.A. Nelson, C.D. Ray // *Archives of Neurology*. – 1968. – T. 19. – № 2. – C. 199–207.
194. Nizam, A. Lacosamide-induced second-degree atrioventricular block in a patient with partial epilepsy / A. Nizam, K. Mylavaram, D. Thomas, K. Briskin, B. Wu, D. Saluja, S. Wong // *Epilepsia*. – 2011. – T. 52. – № 10. – C. e153-5.
195. Novy, J. Epilepsy as a systemic condition: Link with somatic comorbidities. / J. Novy, G.S. Bell, J.L. Peacock, S.M. Sisodiya, J.W. Sander // *Acta neurologica Scandinavica*. – 2017. – T. 136. – № 4. – C. 352–359.
196. Oliveira, G.R. De Movement-induced heart rate changes in epileptic and non-epileptic seizures / G.R. De Oliveira, F.D.A.A. Gondim, E.R. Hogan, F.H. Rola // *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. – 2009. – T. 67. – № 3 B. – C. 789–791.
197. Opherk, C. Ictal heart rate differentiates epileptic from non-epileptic seizures / C. Opherk, L.J. Hirsch // *Neurology*. – 2002. – T. 58. – № 4. – C. 636–638.
198. Oppenheimer, S.M. Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation / S.M. Oppenheimer, A. Gelb, J.P. Girvin, V.C. Hachinski // *Neurology*. – 1992. – T. 42. – № 9. – C. 1727–1732.
199. P-Codrea Tigarán, S. Sudden unexpected death in epilepsy: is death by seizures a cardiac disease? / S. P-Codrea Tigarán, S. Dalager-Pedersen, U. Baandrup, M. Dam, A. Vesterby-Charles // *The American journal of forensic medicine and pathology*. – 2005. – T. 26. – № 2. – C. 99–105.
200. Panayiotopoulos, C.P. Autonomic seizures and autonomic status epilepticus peculiar to childhood: Diagnosis and management / C.P. Panayiotopoulos // *Epilepsy and Behavior*. – 2004. – T. 5. – № 3. – C. 286–295.
201. Parati, G. Spectral analysis of blood pressure and heart rate variability in evaluating cardiovascular regulation: a critical appraisal / G. Parati, J.P. Saul, M. Di Rienzo, G. Mancia // *Hypertension*. – 1995. – T. 25. – № 6. – C. 1276–1286.
202. Parati, G. Mechanical and neural components of the cardiac baroreflex: new insights into complex physiology / G. Parati, P. Lantelme // *Journal of hypertension*. – 2005. – T. 23. – № 4. – C. 717–720.
203. Parikh, S. Autonomic Dysfunction in Epilepsy and Mitochondrial Diseases / S. Parikh, A. Gupta // *Seminars in Pediatric Neurology*. – 2013. – T. 20. – № 1. – C. 31–34.

204. Park, K.J. Potentially high-risk cardiac arrhythmias with focal to bilateral tonic-clonic seizures and generalized tonic-clonic seizures are associated with the duration of periictal hypoxemia / K.J. Park, G. Sharma, J.D. Kennedy, M. Seyal // *Epilepsia*. – 2017. – T. 58. – № 12. – C. 2164-2171.
205. Pedersen, M. The dynamics of functional connectivity in neocortical focal epilepsy / M. Pedersen, A. Omidvarnia, E.K. Curwood, J.M. Walz, G. Rayner, G.D. Jackson // *NeuroImage: Clinical*. – 2017. – T. 15. – C. 209–214.
206. Penfield, W. Diencephalic autonomic epilepsy / W. Penfield // *Archives of Neurology and Psychiatry*. – 1929. – T. 22. – № 2. – C. 358–374.
207. Persson, H. Carbamazepine affects autonomic cardiac control in patients with newly diagnosed epilepsy. / H. Persson, M. Ericson, T. Tomson // *Epilepsy research*. – 2003. – T. 57. – № 1. – C. 69–75.
208. Persson, H. No apparent effect of surgery for temporal lobe epilepsy on heart rate variability / H. Persson, E. Kumlien, M. Ericson, T. Tomson // *Epilepsy Research*. – 2006. – T. 70. – № 2–3. – C. 127–132.
209. Persson, H. Circadian variation in heart-rate variability in localization-related epilepsy / H. Persson, E. Kumlien, M. Ericson, T. Tomson // *Epilepsia*. – 2007. – T. 48. – № 5. – C. 917–922.
210. Persson, H. Heart rate variability in patients with untreated epilepsy / H. Persson, M. Ericson, T. Tomson // *Seizure*. – 2007. – T. 16. – № 6. – C. 504–508.
211. Phizackerley, P.J.R. Sino-auricular heart block as an epileptic manifestation: a case report / P.J.R. Phizackerley, E.W. Poole, C.W.M. Whitty // *Epilepsia*. – 1954. – T. 3. – № 1. – C. 89–91.
212. Pitkanen, A. Epileptogenesis. / A. Pitkanen, K. Lukasiuk, F.E. Dudek, K.J. Staley // *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. – 2015. – T. 5. – № 10. – C. 1–17.
213. Pivovarov, V.V. Information-measuring system for functional diagnostics of nervous regulation of blood circulation. Part II. The implementation / V.V. Pivovarov // *Automation and remote control*. – 2011. – T. 72. – № 3. – C. 671–676.
214. Poh, M.Z. Autonomic changes with seizures correlate with postictal EEG suppression / M.Z. Poh, T. Loddenkemper, C. Reinsberger, N.C. Swenson, S. Goyal, J.R. Madsen, R.W. Picard // *Neurology*. – 2012. – T. 78. – № 23. – C. 1868–1876.
215. Ponnusamy, A. Heart rate variability measures as biomarkers in patients with psychogenic nonepileptic seizures: Potential and limitations / A. Ponnusamy, J.L.B. Marques, M. Reuber // *Epilepsy and Behavior*. – 2011. – T. 22. – № 4. – C. 685–691.

216. Ponnusamy, A. Comparison of heart rate variability parameters during complex partial seizures and psychogenic nonepileptic seizures / A. Ponnusamy, J.L.B. Marques, M. Reuber // *Epilepsia*. – 2012. – T. 53. – № 8. – C. 1314–1321.
217. Reinsberger, C. Pre- and postictal, not ictal, heart rate distinguishes complex partial and psychogenic nonepileptic seizures / C. Reinsberger, D.L. Perez, M.M. Murphy, B.A. Dworetzky // *Epilepsy and Behavior*. – 2012. – T. 23. – № 1. – C. 68–70.
218. Reinsberger, C. Autonomic changes in psychogenic nonepileptic seizures: Toward a potential diagnostic biomarker? / C. Reinsberger, R. Sarkis, C. Papadelis // *Clinical EEG and Neuroscience*. – 2015. – T. 46. – № 1. – C. 16–25.
219. Rejdak, K. Analysis of ventricular late potentials in signal-averaged ECG of people with epilepsy / K. Rejdak, A. Rubaj, A. Głowniak, K. Furmanek, A. Kutarski, A. Wysokiński, Z. Stelmasiak // *Epilepsia*. – 2011. – T. 52. – № 11. – C. 2118–2124.
220. Ricci, F. Markers of cardiovascular autonomic dysfunction predict COPD in middle-aged subjects / F. Ricci, P. Wollmer, G. Engström, A. Fedorowski, V. Hamrefors // *European Respiratory Journal*. – 2018. – T. 51. – № 3. – C. 1702481.
221. Rocamora, R. Cardiac asystole in epilepsy: clinical and neurophysiologic features / R. Rocamora, M. Kurthen, L. Lickfett, J. Von Oertzen, C.E. Elger // *Epilepsia*. – 2003. – T. 44. – № 2. – C. 179–185.
222. Rocamora, R. Pilomotor seizures: An autonomic semiology of limbic encephalitis? / R. Rocamora, J.L. Becerra, P. Fossas, M. Gomez, R.M. Vivanco-Hidalgo, J.A. Mauri, A. Molins // *Seizure*. – 2014. – T. 23. – № 8. – C. 670–673.
223. Ronkainen, E. Suppressed circadian heart rate dynamics in temporal lobe epilepsy / E. Ronkainen, H. Ansakorpi, H. V Huikuri, V. V Myllylä, J.I.T. Isojärvi, J.T. Korpelainen // *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. – 2005. – T. 76. – № 10. – C. 1382–1386.
224. Ronkainen, E. Cardiac autonomic control in patients with refractory epilepsy before and during vagus nerve stimulation treatment: A one-year follow-up study / E. Ronkainen, J.T. Korpelainen, E. Heikkinen, V. V. Myllylä, H. V. Huikuri, J.I.T. Isojärvi // *Epilepsia*. – 2006. – T. 47. – № 3. – C. 556–562.
225. Rugg-Gunn, F.J. Cardiac arrhythmias in focal epilepsy: A prospective long-term study / F.J. Rugg-Gunn, R.J. Simister, M. Squirrell, D.R. Holdright, P.J.S. Duncan // *Lancet*. – 2004. – T. 364. – № 9452. – C. 2212–2219.
226. Ryvlin, P. Risk of sudden unexpected death in epilepsy in patients given adjunctive antiepileptic treatment for refractory seizures: A meta-analysis of placebo-controlled randomised trials / P. Ryvlin, M. Cucherat, S. Rheims // *The Lancet Neurology*. – 2011. – T. 10. – № 11. – C. 961–968.

227. Ryvlin, P. Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): A retrospective study / P. Ryvlin, L. Nashef, S.D. Lhatoo, L.M. Bateman, J. Bird, A. Bleasel, P. Boon, A. Crespel, B.A. Dworetzky, H. Høgenhaven, H. Lerche, L. Maillard, M.P. Malter, C. Marchal, J.M.K. Murthy, M. Nitsche, E. Pataraiia, T. Rabben, S. Rheims, B. Sadzot, A. Schulze-Bonhage, M. Seyal, E.L. So, M. Spitz, A. Szucs, M. Tan, J.X. Tao, T. Tomson // *The Lancet Neurology*. – 2013. – T. 12. – № 10. – C. 966–977.
228. Sacha, J. How to select patients who will not benefit from ICD therapy by using heart rate and its variability? / J. Sacha, S. Barabach, G. Statkiewicz-Barabach, K. Sacha, A. Müller, J. Piskorski, P. Barthel, G. Schmidt // *International Journal of Cardiology*. – 2013. – T. 168. – № 2. – C. 1655–1658.
229. Sacha, J. Interaction between heart rate and heart rate variability / J. Sacha // *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. – 2014. – T. 19. – № 3. – C. 207–216.
230. Sakakibara, R. Bladder dysfunction as the initial presentation of multiple system atrophy: a prospective cohort study / R. Sakakibara, J. Panicker, S. Simeoni, T. Uchiyama, T. Yamamoto, F. Tateno, M. Kishi, Y. Aiba // *Clinical Autonomic Research*. – 2019. – T. 29. – № 6. – C. 627–631.
231. Sarkis, R.A. Autonomic changes following generalized tonic clonic seizures: An analysis of adult and pediatric patients with epilepsy / R.A. Sarkis, S. Thome-Souza, M.Z. Poh, N. Llewellyn, J. Klehm, J.R. Madsen, R. Picard, P.B. Pennell, B.A. Dworetzky, T. Loddenkemper, C. Reinsberger // *Epilepsy Research*. – 2015. – T. 115. – C. 113–118.
232. Sathyaprabha, T.N. Cardiac autonomic dysfunctions in chronic refractory epilepsy / T.N. Sathyaprabha, P. Satishchandra, K. Netravathi, S. Sinha, K. Thennarasu, T.R. Raju // *Epilepsy Research*. – 2006. – T. 72. – № 1. – C. 49–56.
233. Scheffer, I.E. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology / I.E. Scheffer, S. Berkovic, G. Capovilla, M.B. Connolly, J. French, L. Guilhoto, E. Hirsch, S. Jain, G.W. Mathern, S.L. Moshé // *Epilepsia*. – 2017. – T. 58. – № 4. – C. 512–521.
234. Schernthaner, C. Autonomic epilepsy--the influence of epileptic discharges on heart rate and rhythm. / C. Schernthaner, G. Lindinger, K. Pötzelberger, K. Zeiler, C. Baumgartner // *Wiener Klinische Wochenschrift*. – 1999. – T. 111. – № 10. – C. 392–401.
235. Schimpf, R. Drug-induced QT-interval shortening following antiepileptic treatment with oral rufinamide / R. Schimpf, C. Veltmann, T. Papavassiliu, B. Rudic, T. Göksu, J. Kuschyk, C. Wolpert, C. Antzelevitch, A. Ebner, M. Borggrefe, C. Brandt // *Heart Rhythm*. – 2012. – T. 9. – № 5. – C. 776–781.

236. Schmidt, J.M. Heart Rate Variability for the Early Detection of Delayed Cerebral Ischemia / J.M. Schmidt // *Journal of Clinical Neurophysiology*. – 2016. – T. 33. – № 3. – C. 268–274.
237. Schomer, A.C. Vagus nerve stimulation reduces cardiac electrical instability assessed by quantitative T-wave alternans analysis in patients with drug-resistant focal epilepsy / A.C. Schomer, B.D. Nearing, S.C. Schachter, R.L. Verrier // *Epilepsia*. – 2014. – T. 55. – № 12. – C. 1996–2002.
238. Schuele, S.U. Video-electrographic and clinical features in patients with ictal asystole / S.U. Schuele, A.C. Bermeo, A. V Alexopoulos, E.R. Locatelli, R.C. Burgess, D.S. Dinner, N. Foldvary-Schaefer // *Neurology*. – 2007. – T. 69. – № 5. – C. 434–441.
239. Scorza, F.A. Quantification of respiratory parameters in patients with temporal lobe epilepsy / F.A. Scorza, E.A. Cavalheiro, A.M.F. Abreu, M. De Albuquerque, J.B. Cota Pacheco, R. Breviglieri, A.C. Da Silva, R.M. Arida, J.W. Sander // *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. – 2007. – T. 65. – № 2 B. – C. 450–453.
240. Sedý, J. Mechanisms of neurogenic pulmonary edema development. / J. Sedý, J. Zicha, J. Kunes, P. Jendelová, E. Syková // *Physiological research*. – 2008. – T. 57. – № 4. – C. 499–506.
241. Seeck, M. Ictal bradycardia in a young child with focal cortical dysplasia in the right insular cortex. / M. Seeck, S. Zaim, V. Chaves-Vischer, O. Blanke, M. Maeder-Ingvar, M. Weissert, E. Roulet // *Journal of Clinical Neurophysiology*. – 2003. – T. 7. – № 4. – C. 177–81.
242. Selassie, A.W. Epilepsy beyond seizure: a population-based study of comorbidities. / A.W. Selassie, D.A. Wilson, G.U. Martz, G.G. Smith, J.L. Wagner, B.B. Wannamaker // *Epilepsy research*. – 2014. – T. 108. – № 2. – C. 305–315.
243. Sen, J. Fractal analysis of heart rate variability as a predictor of mortality: A systematic review and meta-analysis / J. Sen, D. McGill // *Chaos*. – 2018. – T. 28. – № 7. – C. 072101.
244. Seri, S. Interictal autonomic abnormalities in idiopathic Rolandic Epilepsy / S. Seri, G. Di Lorenzo, T. Pisano, M. Pinci, D. Brazzo, H. Betteridge, A. Cerquiglini // *Epilepsy and Behavior*. – 2012. – T. 24. – № 2. – C. 241–245.
245. Sevcencu, C. Autonomic alterations and cardiac changes in epilepsy / C. Sevcencu, J.J. Struijk // *Epilepsia*. – 2010. – T. 51. – № 5. – C. 725–737.
246. Sévoz-Couche, C. Cardiac baroreflex facilitation evoked by hypothalamus and prefrontal cortex stimulation: Role of the nucleus tractus solitarius 5-HT_{2A} receptors / C. Sévoz-Couche, M.A. Comet, J.F. Bernard, M. Hamon, R. Laguzzi // *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*. – 2006. – T. 291. – № 4. – C. R1007-15.

247. Seyal, M. Ictal apnea linked to contralateral spread of temporal lobe seizures: Intracranial EEG recordings in refractory temporal lobe epilepsy. / M. Seyal, L.M. Bateman // *Epilepsia*. – 2009. – T. 50. – № 12. – C. 2557–2562.
248. Shobha, N. A study of interictal cardiac autonomic functions in patients with refractory complex partial epilepsy secondary to medial temporal lobe pathology: Before and after surgery / N. Shobha, P. Satishchandra, T.N. Sathyaprabha, K. Udupa // *Neurology Asia*. – 2007. – T. 12. – № 1. – C. 69–70.
249. Sirrou, V. Evaluation of conduction properties of somatic and sympathetic sudomotor fibers in patients with epilepsy / V. Sirrou, E. Trachani, G.C. Sakellaropoulos, P. Polychronopoulos, E. Chroni // *Journal of Clinical Neurophysiology*. – 2008. – T. 25. – № 5. – C. 287–292.
250. Sivakumar S.S. Decreased heart rate and enhanced sinus arrhythmia during interictal sleep demonstrate autonomic imbalance in generalized epilepsy / S.S. Sivakumar, A.G. Namath, I.E. Tuxhorn, S.J. Lewis, R.F. Galán // *Journal of Neurophysiology*. – 2016. – T. 115. – № 4. – C. 1988–1999.
251. Sletten, D.M. COMPASS 31: a refined and abbreviated Composite Autonomic Symptom Score / D.M. Sletten, G. Suarez, P.A. Low, J. Mandrekar, W. Singer // *Mayo Clinic proceedings*. – 2012. – T. 87. – № 12. – C. 1196–1201.
252. Smaje, J.C. Sino-atrial arrest due to temporal lobe epilepsy. / J.C. Smaje, C. Davidson, G.M. Teasdale // *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. – 1987. – T. 50. – № 1. – C. 112–113.
253. Somani A. Hippocampal morphometry in sudden unexpected death in epilepsy / A. Somani, A.-B. Zborovschi, Y. Liu, S. Patodia, Z. Michalak, S.M. Sisodiya, M. Thom // *Neurology*. – 2019. – C. 10.1212/WNL.0000000000007969.
254. Specchio, N. Documentation of autonomic seizures and autonomic status epilepticus with ictal EEG in Panayiotopoulos syndrome / N. Specchio, M. Trivisano, D. Claps, D. Battaglia, L. Fusco, F. Vigeveno // *Epilepsy and Behavior*. – 2010. – T. 19. – № 3. – C. 383–393.
255. Spielberger, C.D. State-Trait anxiety inventory / C.D. Spielberger // *The Corsini encyclopedia of psychology*. – 2010. – C. 1.
256. Stefani, M. Withdrawal of anti-epileptic medications during video EEG monitoring does not alter ECG parameters or HRV / M. Stefani, H. Arima, A. Mohamed // *Epilepsy Research*. – 2013. – T. 106. – № 1–2. – C. 222–229.
257. Stemper, B. Effects of vagus nerve stimulation on cardiovascular regulation in patients with epilepsy / B. Stemper, O. Devinsky, T. Haendl, G. Welsch, M.J. Hilz // *Acta Neurologica Scandinavica*. – 2008. – T. 117. – № 4. – C. 231–236.

258. Strzelczyk, A. Postictal increase in T-wave alternans after generalized tonic-clonic seizures / A. Strzelczyk, P. Adjei, C.A. Scott, S. Bauer, F. Rosenow, M.C. Walker, R. Surges // *Epilepsia*. – 2011. – T. 52. – № 11. – C. 2112–2117.
259. Suorsa, E. Heart rate dynamics in temporal lobe epilepsy-A long-term follow-up study / E. Suorsa, J.T. Korpelainen, H. Ansakorpi, H. V Huikuri, V. Suorsa, V. V Myllylä, J.I.T. Isojärvi // *Epilepsy Research*. – 2011. – T. 93. – № 1. – C. 80–83.
260. Surges, R. Enhanced QT shortening and persistent tachycardia after generalized seizures / R. Surges, C.A. Scott, M.C. Walker // *Neurology*. – 2010. – T. 74. – № 5. – C. 421–426.
261. Takayanagi, K. Carbamazepine-induced bradycardia-tachycardia syndrome with pharmacological analysis and concurrent ECG monitoring / K. Takayanagi, H. Yamaguchi, T. Hayashi, S. Morooka, Y. Takabatake // *Journal of Electrocardiology*. – 1990. – T. 23. – № 1. – C. 85–88.
262. Tang, Y. A resting-state functional connectivity study in patients at high risk for sudden unexpected death in epilepsy / Y. Tang, Q. Chen, X. Yu, W. Xia, C. Luo, X.Q. Huang, H. Tang, Q.Y. Gong, D. Zhou // *Epilepsy and Behavior*. – 2014. – T. 41. – C. 33–38.
263. Tayah, T. Ictal bradycardia and asystole in an adult with a focal left insular lesion / T. Tayah, M. Savard, R. Desbiens, D.K. Nguyen // *Clinical Neurology and Neurosurgery*. – 2013. – T. 115. – № 9. – C. 1885–1887.
264. Taylor, J.A. Mechanisms underlying very-low-frequency RR-interval oscillations in humans / J.A. Taylor, D.L. Carr, C.W. Myers, D.L. Eckberg // *Circulation*. – 1998. – T. 98. – № 6. – C. 547–555.
265. Templin, C. Altered limbic and autonomic processing supports brain-heart axis in Takotsubo syndrome / C. Templin, J. Hänggi, C. Klein, M.S. Topka, T. Hiestand, R.A. Levinson, S. Jurisic, T.F. Lüscher, J.R. Ghadri, L. Jäncke // *European Heart Journal*. – 2019. – T. 40. – № 15. – C. 1183–1187.
266. Thayer, J.F. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. / J.F. Thayer, S.S. Yamamoto, J.F. Brosschot // *International journal of cardiology*. – 2010. – T. 141. – № 2. – C. 122–131.
267. Thornton, J.M. Electrical stimulation of the midbrain increases heart rate and arterial blood pressure in awake humans / J.M. Thornton, T. Aziz, D. Schlugman, D.J. Paterson // *Journal of Physiology*. – 2002. – T. 539. – № 2. – C. 615–621.
268. Thurman, D.J. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. / D.J. Thurman, E. Beghi, C.E. Begley, A.T. Berg, J.R. Buchhalter, D. Ding, D.C. Hesdorffer, W.A. Hauser, L. Kazis, R. Kobau, B. Kroner, D. Labiner, K. Liow, G. Logroscino, M.T. Medina,

- C.R. Newton, K. Parko, A. Paschal, P.-M. Preux, J.W. Sander, A. Selassie, W. Theodore, T. Tomson, S. Wiebe // *Epilepsia*. – 2011. – T. 52 Suppl 7. – C. 2–26.
269. Timmings, P.L. Sudden unexpected death in epilepsy: Is carbamazepine implicated? / P.L. Timmings // *Seizure*. – 1998. – T. 7. – № 4. – C. 289–291.
270. Tinuper, P. Ictal bradycardia in partial epileptic seizures: Autonomic investigation in three cases and literature review. / P. Tinuper, F. Bisulli, A. Cerullo, R. Carcangiu, C. Marini, G. Pierangeli, P. Cortelli // *Brain*. – 2001. – T. 124. – № Pt 12. – C. 2361–2371.
271. Tobaldini, E. Heart rate variability in normal and pathological sleep / E. Tobaldini, N. Montano, A. Braghiroli, L. Nobili, K.R. Casali, S. Strada // *Frontiers in Physiology*. – 2013. – T. 4. – № October. – C. 1–11.
272. Tomson, T. Arrhythmia, heart rate variability, and antiepileptic drugs / T. Tomson, G. Kennebäck // *Epilepsia*. – 1997. – T. 38. – № SUPPL.11. – C. 48–51.
273. Tomson, T. Heart rate variability in patients with epilepsy. / T. Tomson, M. Ericson, C. Ihrman, L.E. Lindblad // *Epilepsy Research*. – 1998. – T. 30. – № 1. – C. 77–83.
274. Tomson, T. Sudden unexpected death in epilepsy: current knowledge and future directions / T. Tomson, L. Nashef, P. Ryvlin // *The Lancet Neurology*. – 2008. – T. 7. – № 11. – C. 1021–1031.
275. Toth, V. Periictal heart rate variability analysis suggests long-term postictal autonomic disturbance in epilepsy. / V. Toth, L. Hejjel, A. Fogarasi, C. Gyimesi, G. Orsi, A. Szucs, N. Kovacs, S. Komoly, A. Ebner, J. Janszky // *European journal of neurology*. – 2010. – T. 17. – № 6. – C. 780–787.
276. Trousseau, A. Lectures on clinical medicine / A. Trousseau, P. V Bazire – London: Robert Hardwicke, 1867.
277. Valenza, G. Resting-state brain correlates of instantaneous autonomic outflow / G. Valenza, A. Duggento, L. Passamonti, S. Diciotti, C. Tessa, R. Barbieri, N. Toschi // *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS*. – 2017. – C. 3325–3328.
278. Varon, C. Interictal cardiorespiratory variability in temporal lobe and absence epilepsy in childhood. / C. Varon, A. Montalto, K. Jansen, L. Lagae, D. Marinazzo, L. Faes, S. Van Huffel // *Physiological Measurement*. – 2015. – T. 36. – № 4. – C. 845–856.
279. Verrier, R.L. Baseline elevation and reduction in cardiac electrical instability assessed by quantitative T-wave alternans in patients with drug-resistant epilepsy treated with vagus nerve stimulation in the AspireSR E-36 trial / R.L. Verrier, B.D. Nearing, B. Olin, P. Boon, S.C. Schachter // *Epilepsy and Behavior*. – 2016. – T. 62. – C. 85–89.

280. Vilella, L. Incidence, Recurrence, and Risk Factors for Peri-ictal Central Apnea and Sudden Unexpected Death in Epilepsy / L. Vilella, N. Lacuey, J.P. Hampson, M.R.S. Rani, K. Loparo, R.K. Sainju, D. Friedman, M. Nei, K. Strohl, L. Allen, C. Scott, B.K. Gehlbach, B. Zonjy, N.J. Hupp, A. Zaremba, N. Shafiabadi, X. Zhao, V. Reick-Mitrisin, S. Schuele, J. Ogren, R.M. Harper, B. Diehl, L.M. Bateman, O. Devinsky, G.B. Richerson, A. Tanner, C. Tatsuoka, S.D. Lhatoo // *Frontiers in Neurology*. – 2019. – T. 10. – C. 166.
281. Walczak, T. Do antiepileptic drugs play a role in sudden unexpected death in epilepsy? / T. Walczak // *Drug Safety*. – 2003. – T. 26. – № 10. – C. 673–683.
282. Wandschneider, B. Structural imaging biomarkers of sudden unexpected death in epilepsy / B. Wandschneider, M. Koepp, C. Scott, C. Micallef, S. Balestrini, S.M. Sisodiya, M. Thom, R.M. Harper, J.W. Sander, S.B. Vos, J.S. Duncan, S. Lhatoo, B. Diehl // *Brain*. – 2015. – T. 138. – № 10. – C. 2907–2919.
283. Wulsin, L.R. Autonomic imbalance as a predictor of metabolic risks, cardiovascular disease, diabetes, and mortality / L.R. Wulsin, P.S. Horn, J.L. Perry, J.M. Massaro, R.B. D'Agostino // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2015. – T. 100. – № 6. – C. 2443–2448.
284. Yang, T. Power spectrum analysis of heart rate variability in children with epilepsy / T. Yang, T. Wong, K. Chang, S. Kwan, W. Kuo, Y. Lee, T.B. Kuo // *Child's Nervous System*. – 2001. – T. 17. – № 10. – C. 602–606.
285. Yildiz, G.U. Analysis of 24-hour heart rate variations in patients with epilepsy receiving antiepileptic drugs / G.U. Yildiz, E.A. Dogan, U. Dogan, O.S. Tokgoz, K. Ozdemir, B.O. Genc, N. Ilhan // *Epilepsy and Behavior*. – 2011. – T. 20. – № 2. – C. 349–354.
286. Yoon, B.W. Cerebral hemispheric lateralization in cardiac autonomic control / B.W. Yoon, C.A. Morillo, D.F. Cechetto, V. Hachinski // *Archives of Neurology*. – 1997. – T. 54. – № 6. – C. 741–744.
287. Yperzeele, L. Heart rate variability and baroreceptor sensitivity in acute stroke: A systematic review / L. Yperzeele, R.J. van Hooff, G. Nagels, A. De Smedt, J. De Keyser, R. Brouns // *International Journal of Stroke*. – 2015. – T. 10. – № 6. – C. 796–800.
288. Yu, Y.L. Analysis of heart rate variability-related indexes in the interictal period in patients with focal epilepsy / Y.L. Yu, N.N. Li, M.T. Shi, H.J. Lu // *Life Sciences*. – 2018. – T. 209. – C. 403–408.
289. Zafir, B. Resting heart rate and measures of effort-related cardiac autonomic dysfunction predict cardiovascular events in asymptomatic type 2 diabetes. / B. Zafir, M. Azencot, I. Dobrecky-Mery, B.S. Lewis, M.Y. Flugelman, D.A. Halon // *European journal of preventive cardiology*. – 2016. – T. 23. – № 12. – C. 1298–1306.

290. Zamrini, E.Y. Unilateral cerebral inactivation produces differential left/right heart rate responses / E.Y. Zamrini, K.J. Meador, D.W. Loring, F.T. Nichols, G.P. Lee, R.E. Figueroa, W.O. Thompson // *Neurology*. – 1990. – T. 40. – № 9. – C. 1408–1411.
291. Zhan, Q. Impaired Serotonergic Brainstem Function during and after Seizures / Q. Zhan, G.F. Buchanan, J.E. Motelow, J. Andrews, P. Vitkovskiy, W.C. Chen, F. Serout, A. Gummadavelli, A. Kundishora, M. Furman, W. Li, X. Bo, G.B. Richerson, H. Blumenfeld // *The Journal of Neuroscience*. – 2016. – T. 36. – № 9. – C. 2711–2722.
292. Zhuo, L. Sudden unexpected death in epilepsy: Evaluation of forensic autopsy cases / L. Zhuo, Y. Zhang, H.R. Zielke, B. Levine, X. Zhang, L. Chang, D. Fowler, L. Li // *Forensic Science International*. – 2012. – T. 223. – № 1–3. – C. 171–175.
293. Zijlmans, M. Heart rate changes and ECG abnormalities during epileptic seizures: Prevalence and definition of an objective clinical sign / M. Zijlmans, D. Flanagan, J. Gotman // *Epilepsia*. – 2002. – T. 43. – № 8. – C. 847–854.
294. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. / GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators // *Lancet*. – 2016. – T. 388. – № 10053. – C. 1545–1602.
295. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use / Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology // *European heart journal*. – 1996. – T. 17. – № 3. – C. 354–381.

ПРИЛОЖЕНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Клинические пример 1.

Пациент В., женщина, 18 лет, обратилась в Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева с жалобами на приступы с потерей сознания, судорогами в конечностях, длительностью до 3 минут, частотой 1 раз в месяц, а также на приступы нарушения речи (трудно говорить, путает буквы) без потери сознания, сопровождающиеся тошнотой, «мушками перед глазами», длительностью до 5 минут, частотой 2 раза в месяц.

Семейный анамнез по эпилепсии не отягощён. Анте- и перинатальный анамнез без особенностей. Раннее развитие в соответствии с возрастной нормой. Фебрильные судороги отрицает. Хронические заболевания отрицает. В подростковом возрасте стали беспокоить эпизоды головокружения и потемнения в глазах, во время которых испытывала затруднение речи, путала буквы, длительностью до 5 минут. Кроме того, эпизодически беспокоило кратковременное потемнение в глазах при подъёме из положения лёжа или сидя, дважды были обмороки. Наблюдалась у невролога с диагнозом «вегетососудистая дистония». В течение последнего года частота приступов с нарушением речи возросла до 2-3 раз в месяц, возникли приступы с потерей сознания и тонико-клоническими судорогами конечностей как в бодрствовании, так и во сне (всего 3). Противозепилептические препараты не назначались.

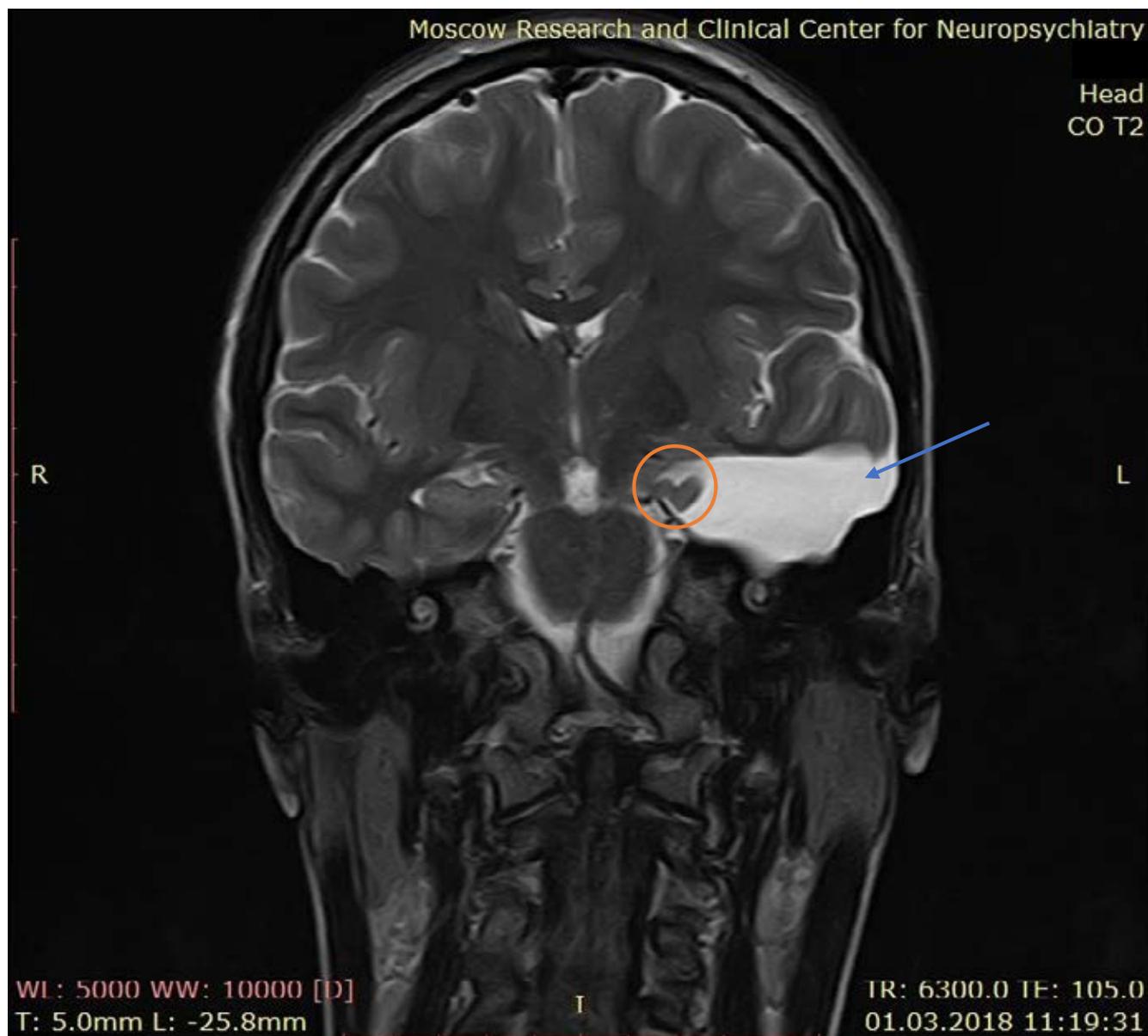
В научно-практическом центре во время неврологического осмотра общемозговой, менингеальной или очаговой симптоматики не выявлено. При активном опросе пациент предъявляла жалобы на эпизодическое головокружение при вертикализации и эпизодическую головную боль. Анкетирование пациента показало отсутствие тревоги, депрессии или снижения качества сна.

На ЭЭГ зарегистрировано повышение индекса представленности медленноволновой активности в левой височной области.

На МРТ головного мозга выявлены признаки порэнцефалической кисты левой височной доли (37x40x28 мм), склероз левого гиппокампа (Рисунок 22).

Клинический и биохимический анализ крови не выявил отклонений показателей от нормы, в том числе уровней гормонов щитовидной железы и электролитов.

Рисунок 22. МРТ головного мозга у пациента В. Режим T2, коронарный срез. Визуализируется порэнцефалическая киста в проекции левой височной доли (синяя стрелка), склероз левого гиппокампа (обведён красным кругом).



При исследовании вегетативной регуляции зарегистрирована умеренная брадикардия (средняя ЧСС = 49 уд/мин), АД около 105/60 mmHg, ЧД = 13/мин. Анализ записи показал аномально высокую вариабельность сердечного ритма с преобладанием парасимпатического компонента, аномально высокую чувствительность барорефлекса (71,5 мсек/mmHg), а также низкую симпатическую модуляцию артериального давления (Рисунки 23-25). При проведении ортостатической пробы зарегистрировано устойчивое повышение ЧСС более чем на 30 уд/мин, что соответствует синдрому постуральной тахикардии, а также снижение чувствительности артериального барорефлекса на 90%. Ортостатической гипотензии не зарегистрировано.

Рисунок 23. Спектральный анализ ВСР и variability АД пациента В. в покое. Зарегистрированы аномально высокая модуляция сердечного ритма (синий прямоугольник) и низкая симпатическая активность (красный прямоугольник).

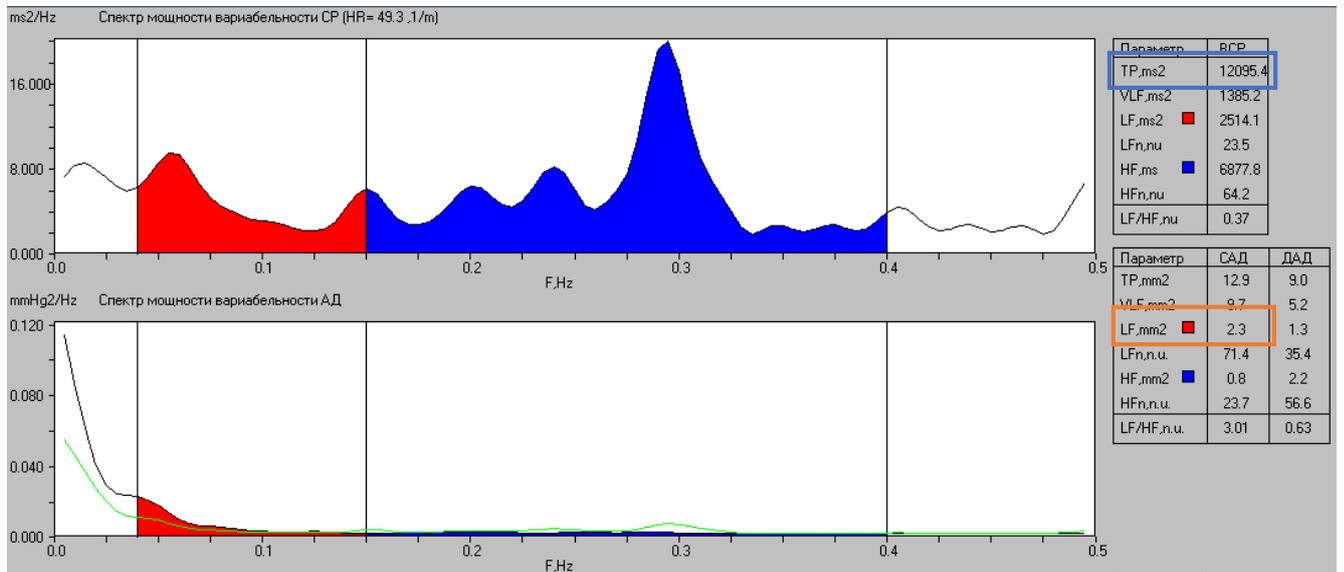


Рисунок 24. Аномально высокая variability сердечного ритма у пациента В. (синий круг). «Ящички с усамим»: медиана, межквартильный интервал, максимальные и минимальные значения.

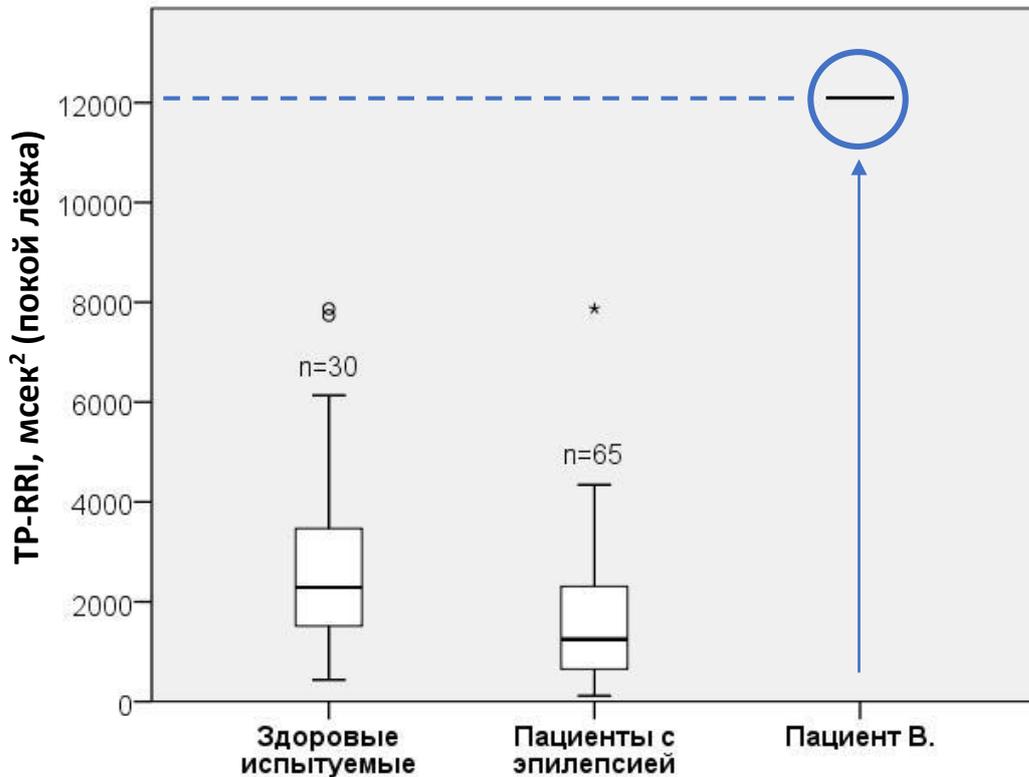
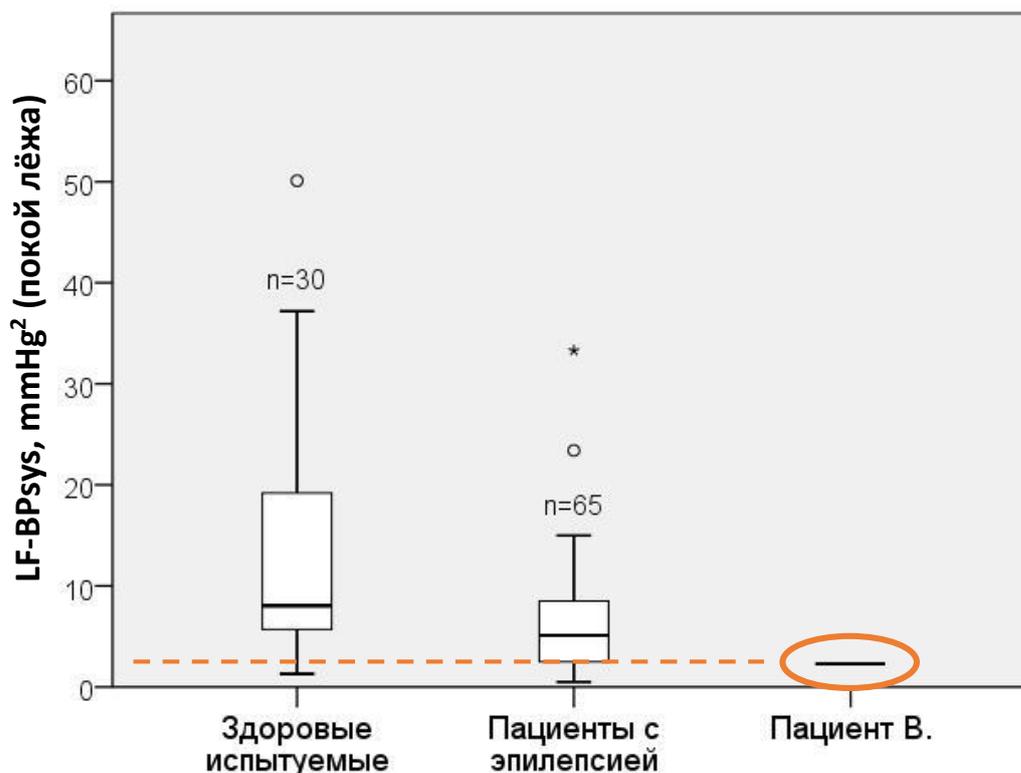


Рисунок 25. Низкий уровень симпатической активности, определяемой по мощности низкочастотного спектра variability систолического артериального давления, у пациента В. (красный овал). «Ящерица с усами»: медиана, межквартильный интервал, максимальные и минимальные значения.



У пациента диагностирована структурная фокальная эпилепсия, фокальные приступы с немоторным началом и сохранным сознанием, билатеральные тонико-клонические приступы с фокальным началом.

Назначен топирамат в дозировке 100 мг/сут с постепенной титрацией. Рекомендована консультация нейрохирурга. В связи с риском развития сердечно-сосудистых патологических состояний, рекомендован контроль ЭКГ в динамике, дополнительные кардиологические методы обследования (суточный ЭКГ-мониторинг, тредмил-тест). Даны инструкции по минимизации риска обмороков, поддержанию уровня артериального давления.

Обсуждение.

Дифференциальная диагностика состояний, сопровождающихся кратковременной потерей сознания (TLOC, transient loss of consciousness), до сих пор является актуальной клинической задачей. Зачастую обмороки могут сопровождаться судорогами конечностей и непроизвольным мочеиспусканием, а эпилептические приступы могут не иметь моторных симптомов и проявляться лишь кратковременными изменениями восприятия окружающего мира или

преходящими нарушениями речи, что легко можно расценить в рамках неспецифической пресинкопальной симптоматики. Ещё больше усложняет диагностику наличие различных пароксизмальных состояний у одного пациента. Для установления достоверного диагноза необходимо проведение комплексного обследования.

В случае пациента В. отсутствие моторных проявлений эпилептических приступов в дебюте заболевания, а также наличие синкопальных состояний обусловило задержку установления верного диагноза. Специализированное обследование было назначено только после усугубления клинической картины и появления классических тонико-клонических судорожных приступов. Среди выявленных на МРТ изменений головного мозга специфическим для эпилепсии является склероз гиппокампа. Порэнцефалическая киста, несмотря на большой размер, не считается эпилептогенным образованием и может не иметь никаких клинических проявлений. Тем не менее, наличие врождённой аномалии строения структур, входящих в лимбическую систему, могло обуславливать индивидуальные особенности состояния вегетативной нервной системы.

Одна из таких особенностей – аномально высокая модуляция сердечного ритма и аномально высокая чувствительность спонтанного артериального барорефлекса, вероятно, за счёт нарушения процессов сопряжения сердечной и вазомоторной регуляции. Значения параметров variability сердечного ритма у пациента В. значительно превышали уровни группы здорового контроля. В совокупности с преобладанием парасимпатического компонента данный феномен мог обуславливать наличие вазовагальных обмороков. Однако, один из вегетативных параметров, а именно мощность низкочастотного спектра variability артериального давления, отражающая чистую симпатическую активность, оказался крайне низким, что, в соответствии с нашими данными, часто наблюдается у пациентов со склерозом гиппокампа и с поражением лимбических структур в целом. Вероятно, низкий симпатический тонус мог объяснять функциональное напряжение сердечно-сосудистой системы в ортостатическом положении, проявлявшееся наличием постуральной тахикардии.

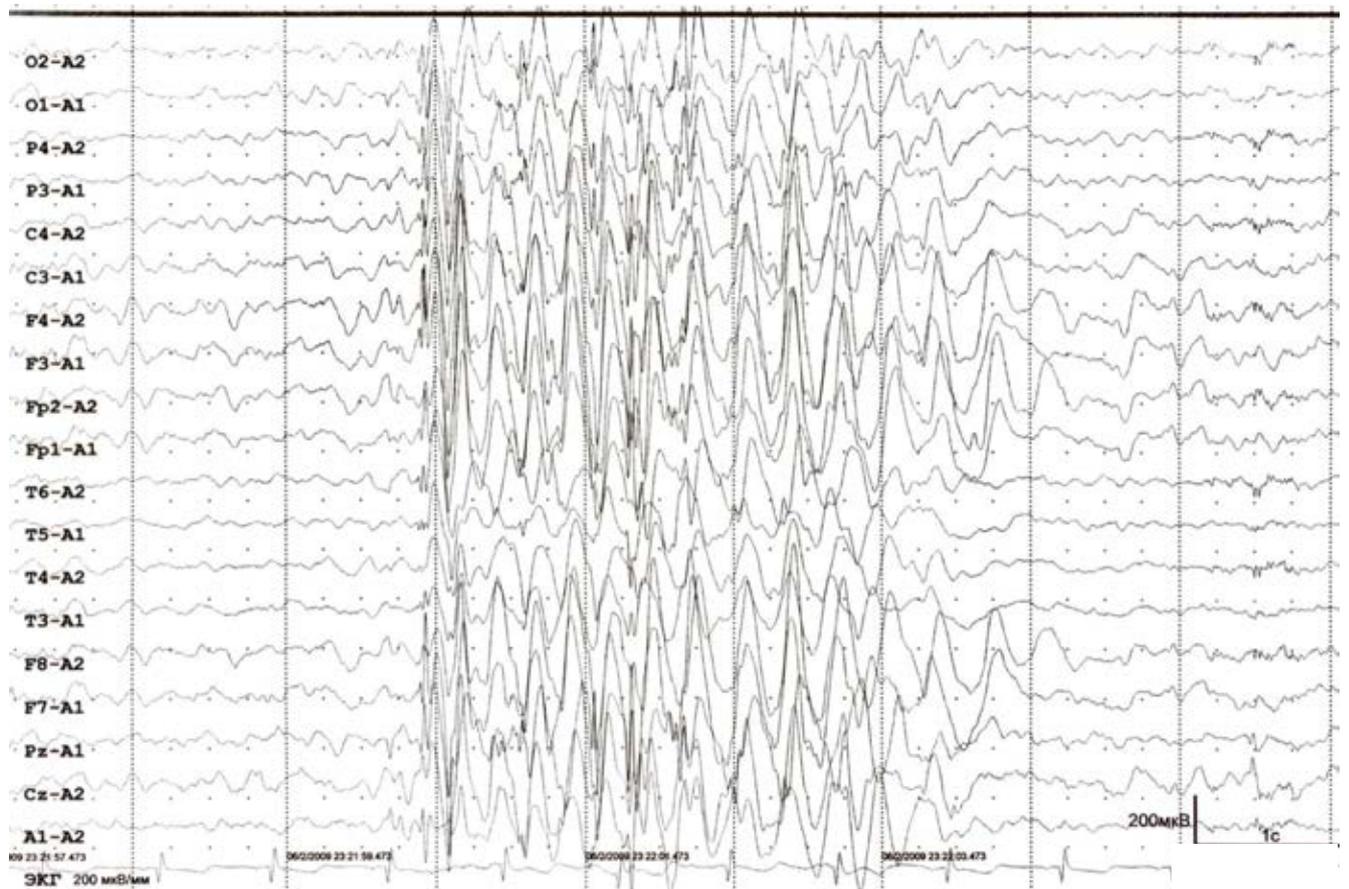
Таким образом, у пациента В. имело место сочетание не только эпилептических приступов и обмороков, но и снижение симпатической регуляции артериального давления на фоне аномально высокой чувствительности артериального барорефлекса и variability сердечного ритма (в связи с чем данный пациент не был включен в итоговый анализ).

Клинические пример 2.

Пациент Р, мужчина, 18 лет, госпитализирован в плановом порядке в Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева с диагнозом: «Юношеская абсансная эпилепсия». При поступлении предъявлял жалобы на приступы «замираний», длительностью несколько секунд, частотой 1-2 раза в год.

У матери – юношеская абсансная эпилепсия. Анте- и перинатальный анамнез без особенностей. Раннее развитие в соответствии с возрастной нормой. Фебрильные судороги отрицает. Хронические заболевания отрицает. С 9 лет стали наблюдаться редкие приступы замираний с заведением глазных яблок вверх. При проведении видео-ЭЭГ мониторинга зарегистрированы вспышки генерализованной спайк-волновой активности, частотой 3 Гц, амплитудой до 400 мкВ, длительностью до 4 секунд (Рисунок 26). МРТ головного мозга не выявило структурных изменений.

Рисунок 26. Фрагмент ЭЭГ пациента Р. Зарегистрирована вспышка генерализованной спайк-волновой активности.



В течение 3 лет после установления диагноза эпилепсии пациент принимал вальпроевую кислоту в субтерапевтической дозировке, приступы не наблюдались. После отмены противоэпилептической терапии приступы возобновились. На момент обращения в научно-практический центр медикаментозной ремиссии достичь не удалось, пациент принимал вальпроевую кислоту в дозировке 750 мг/сут.

При обследовании в центре диагноз юношеской абсансной эпилепсии был подтверждён, соматической патологии выявлено не было. Психометрическое шкалирование не выявило значимой тревоги или депрессии.

При исследовании вегетативной регуляции зарегистрирована тенденция к тахикардии (средняя ЧСС = 83 уд/мин), АД около 120/70 mmHg, ЧД = 16/мин. Анализ записи показал нормальный уровень модуляции сердечного ритма и артериального давления, а также чувствительности барорефлекса в покое и при метрономном дыхании. При проведении ортостатической пробы зарегистрировано кратковременное снижение систолического артериального давления более 40 mmHg с последующим восстановлением, что соответствует инициальной ортостатической гипотензии (Рисунок 27). Индекс «30:15», а также показатели ВСР в ортостатическом положении (SDNN, CV, TP-RRI, HF-RRI) оказались ниже средних значений (Рисунок 28).

Пациенту была увеличена дозировка базисного ПЭП, даны минимально необходимые рекомендации избегать резких перепадов давления и температур.

Обсуждение.

В соответствии с классификацией эпилепсий Международной лиги по борьбе с эпилепсией от 2017 года, юношеская абсансная эпилепсия относится к группе генетических генерализованных эпилепсий. Диагноз не требует обязательного проведения генетического анализа и может быть поставлен на основании характерной клинической и нейфизиологической картины, а также данных семейного анамнеза. У пациента Р. имели место все необходимые условия для установления правильного диагноза: юношеская абсансная эпилепсия у матери, типичные приступы и возраст дебюта, характерная эпилептиформная активность на ЭЭГ. Несмотря на редкие приступы и хороший эффект от первого назначения ПЭП, на момент обследования медикаментозной ремиссии достичь не удалось, что требовало коррекции дозировки вальпроевой кислоты.

Исследование активности автономной регуляции сердечно-сосудистой системы пациента Р. в покое не выявило отклонений параметров от нормальных значений. По нашим наблюдениям, нормальной уровень вегетативной активности в покое свойственен большинству пациентов с генерализованной эпилепсией, однако при выполнении ортостатической пробы удаётся выявить умеренное отклонение от нормы тех или иных вегетативных показателей. Так, у пациента Р. зарегистрирована инициальная ортостатическая гипотензия, которая может в ряде случаев вызывать кратковременное головокружение при резком изменении положения тела в пространстве, а вегетативные параметры в ортостатическом положении оказались ниже средних значений, и соответствовали первому квартилю контрольной выборки. Описанные особенности

состояния ВНС считаются клинически не значимыми и не требуют дополнительных диагностических или терапевтических мероприятий.

Рисунок 27. Кардиоинтервалограмма (зелёная кривая в верхней части) и запись АД (зелёные кривые в нижней части) пациента Р., начало выполнения активной ортостатической пробы. Зарегистрировано кратковременное снижение САД более 40 ммHg (инициальная ортостатическая гипотензия).

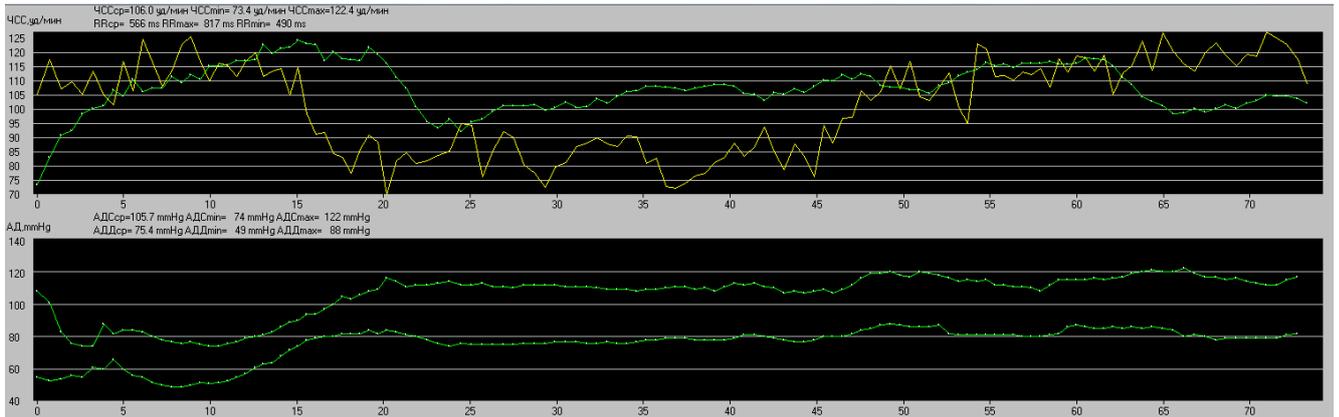
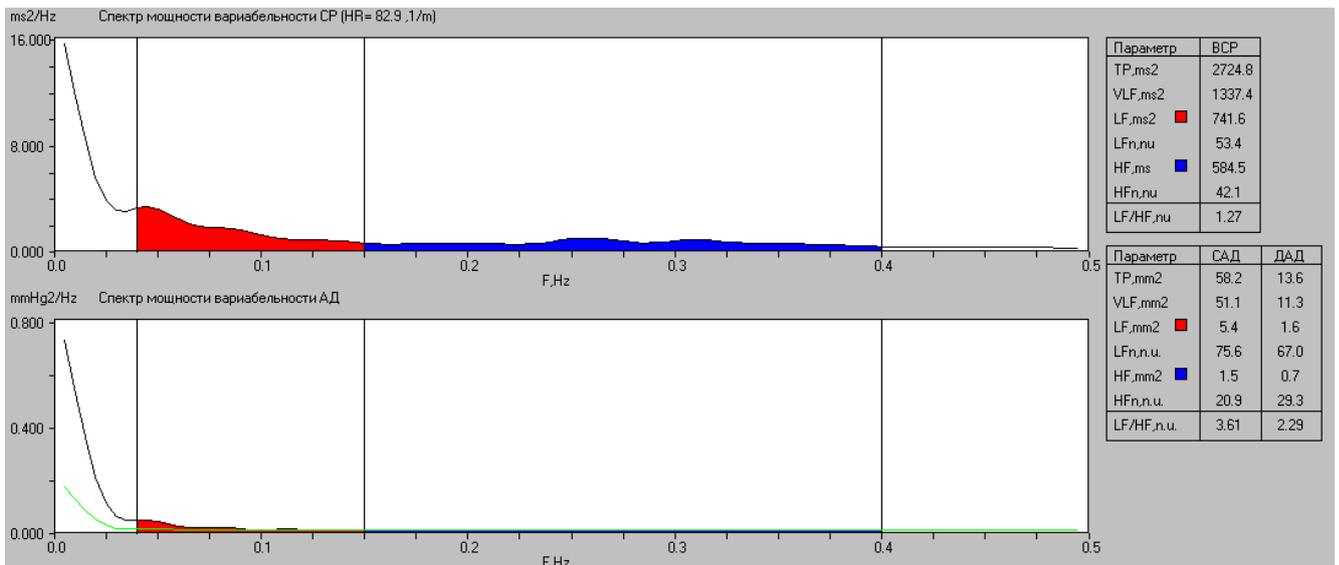


Рисунок 28. Спектральный анализ ВСР и variability АД пациента Р. в ортостатическом положении (2-6 минуты). Показатели вегетативной активности ниже средних значений.



Клинический пример 3.

Пациент С., мужчина, 31 год. Обратился в Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева с жалобами на приступы изменения восприятия окружающего, начинающиеся с наплыва неприятных мыслей, тревоги, иногда сопровождающиеся нарушениями речи, длительностью меньше минуты, частотой от нескольких раз в неделю до ежедневных.

Семейный анамнез: эпилепсия у дальнего родственника. Анте- и перинатальный анамнез без особенностей. Раннее развитие в соответствии с возрастной нормой. Фебрильные судороги отрицает. Хронические заболевания отрицает. Дебют эпилепсии – в 12 лет, когда возник приступ с тоническим напряжением конечностей, девиацией глаз, позже присоединились приступы с изменением восприятия мира. Длительное время проводился подбор медикаментозной противоэпилептической терапии: карбамазепин, леветирацетам, вальпроевая кислота, ламотриджин, достичь устойчивой медикаментозной ремиссии не удалось. На момент обращения принимал вальпроевую кислоту в дозировке 1000 мг/сут и ламотриджин в дозировке 150 мг/сут.

На МРТ головного мозга были выявлены признаки склероза левого гиппокампа. На видео-ЭЭГ мониторинге зарегистрировано периодическое региональное замедление, временами с включением одиночных и сгруппированных острых волн в левой заднелобно-височной области, иногда с распространением на левую лобно-центральную область. Ранее на видео-ЭЭГ мониторинге регистрировалась эпилептиформная активность в аналогичной области, а также были зарегистрированы два эпизода, расцененных как сенсорные приступы с трансформацией в аутомоторные с ороалиментарными автоматизмами (Рисунок 29).

У пациента была диагностирована структурная фокальная эпилепсия, фокальные приступы с немотормым началом без нарушения сознания, фармакорезистентная форма.

Соматической патологии выявлено не было. Психометрические шкалы показали высокий уровень тревоги и депрессии, также имело место неудовлетворительное качество сна.

При исследовании вегетативной регуляции зарегистрирована тенденция к тахикардии (средняя ЧСС = 86 уд/мин), АД около 125/75 mmHg, ЧД = 15/мин. Анализ записи выявил тотальное снижение вариабельности сердечного ритма, больше за счёт парасимпатического компонента, низкий уровень симпатической регуляции артериального давления, а также низкую чувствительность спонтанного артериального барорефлекса (7,3 мсек/mmHg) (Рисунок 30). При проведении ортостатической пробы зарегистрированы низкий индекс 30:15 (1,06), а также устойчивое повышение ЧСС более чем на 30 уд/мин, что соответствует синдрому постуральной тахикардии (Рисунок 31).

Рисунок 29. Фрагмент видео-ЭЭГ-мониторинга пациента С., биполярный монтаж, зарегистрирована эпилептиформная активность в виде острых волн с инверсией фаз в левой заднелобно-височной области (электроды F7, T3).

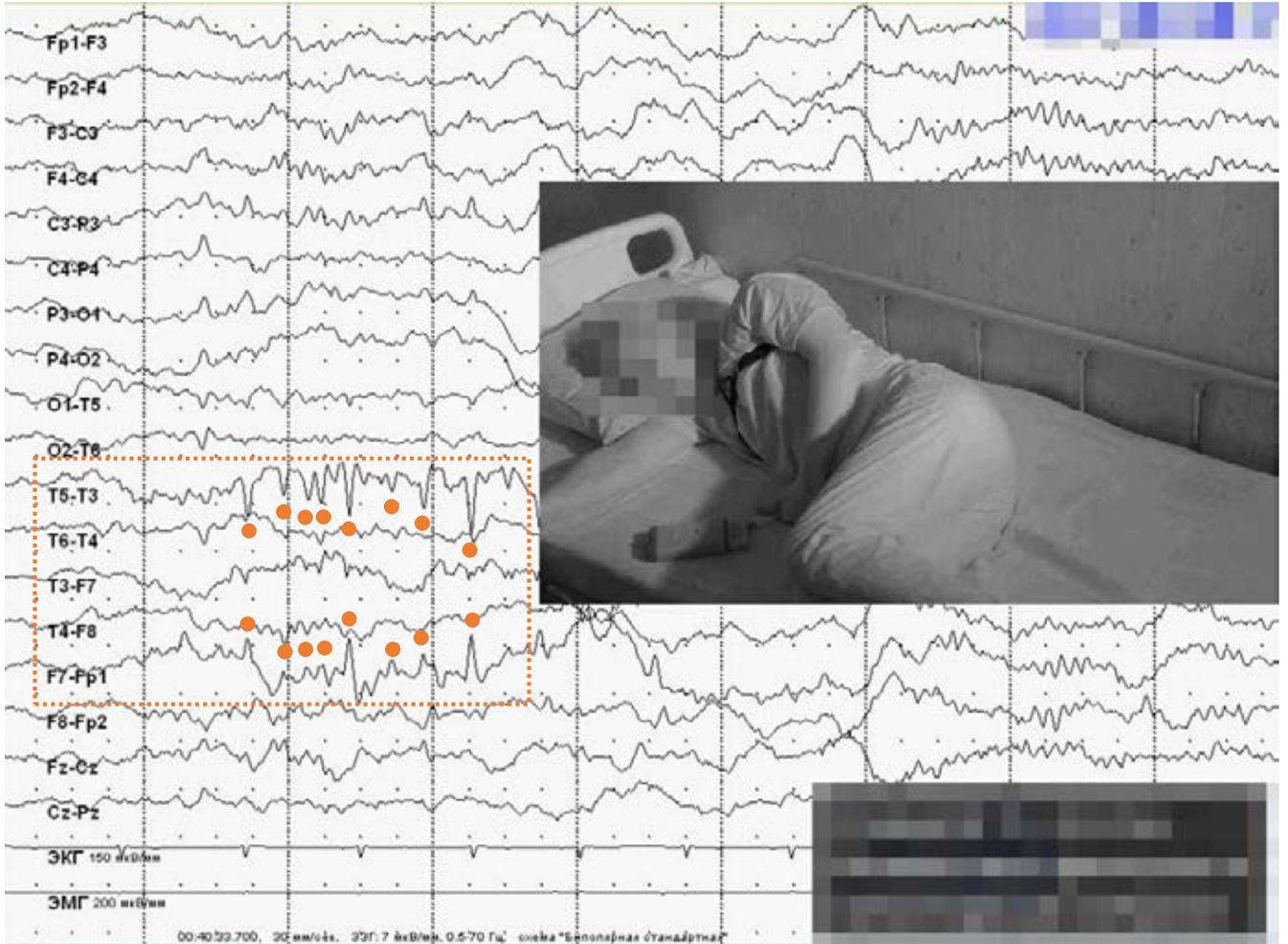


Рисунок 30. Спектральный анализ ВСР и variability АД пациента С. в покое. Зарегистрировано снижение variability сердечного ритма, в частности – парасимпатической активности (синий прямоугольник), а также низкая симпатическая активность (красный прямоугольник).

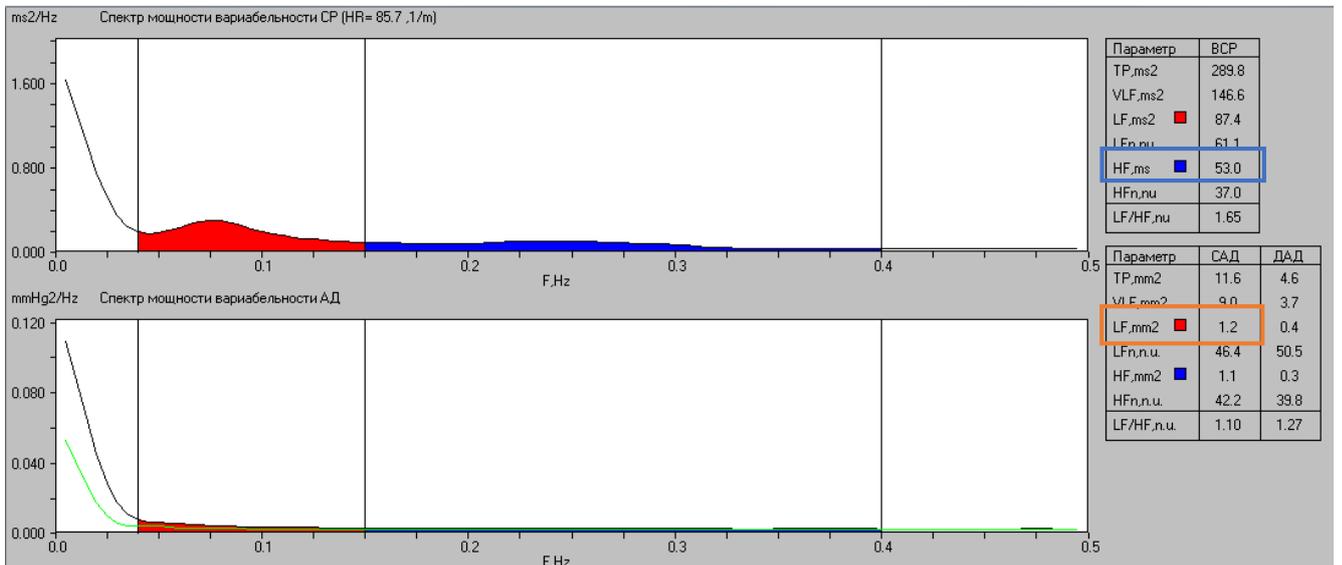
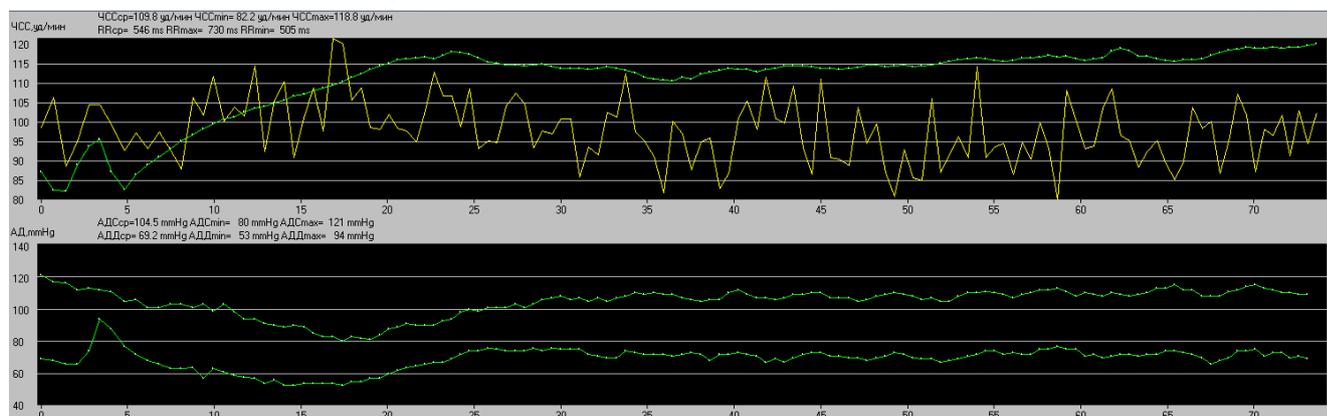


Рисунок 31. Кардиоинтервалограмма (зелёная кривая в верхней части) и запись АД (зелёные кривые в нижней части) пациента С., начало выполнения активной ортостатической пробы. Пики ЧСС «15 секунды» и «30 секунды» чётко не зарегистрированы, индекс $30:15 < 1,1$, что является признаком барорефлекторной дисфункции. Кроме того, зарегистрировано кратковременное снижение САД около 40 ммHg, что является пограничным значением для диагностики инициальной ортостатической гипотензии.



Пациенту было рекомендовано увеличение дозировки вальпроевой кислоты, консультация нейрохирурга, консультация психиатра с целью подбора анксиолитической и антидепрессивной терапии при соблюдении условия избегания назначения психотропных препаратов с выраженным вегетотропным эффектом, комплексное кардиологическое обследование, контроль артериального давления и частоты сердечных сокращений, периодический контроль уровня гликемии, даны инструкции по соблюдению правил гигиены сна, минимизации риска обмороков, оптимальному режиму физических нагрузок с учётом ограничений со стороны основного заболевания.

Обсуждение.

Пациент С., как и многие другие пациенты с фокальной эпилепсией, включённые в наше исследование, демонстрировал наличие вегетативной дисфункции не только при выполнении кардиоваскулярных проб, но и в состоянии покоя. Наибольшее снижение вегетативной активности у данного пациента было выявлено в контексте парасимпатической модуляции сердечного ритма, что характерно, в соответствии с нашими наблюдениями, для фармакорезистентного течения болезни. Более того, склероз гиппокампа является наиболее частым вариантом поражения лимбической системы у пациентов с фокальной эпилепсией и ассоциирован со снижением симпатической активности (оцениваемой по вариабельности систолического артериального давления), что также имело место у пациента С.

В соответствии с нашими данными, вегетативная дисфункция присутствует у лиц с эпилепсией вне зависимости от наличия сопутствующих депрессии, тревоги или нарушений сна. В нашей выборке у большинства пациентов со склерозом гиппокампа (и иными изменениями

структур лимбической системы) и длительным (более 10 лет) течением эпилепсии значения чувствительности спонтанного артериального барорефлекса не превышали 10 мсек/mmHg, что ниже уровня большинства здоровых испытуемых. Длительность течения эпилепсии у пациента С. на момент исследования составляла 19 лет, а чувствительность артериального барорефлекса оказалась равна 7,3 мсек/mmHg. При выполнении ортостатической пробы был зарегистрирован крайне низкий индекс «30:15» (трудно различимые пики «15 и 30 секунд»), также считающийся отражением барорефлекторной функции.

Низкая вариабельность сердечного ритма и барорефлекторная дисфункция являются прогностически неблагоприятными факторами, свидетельствующими о наличии риска развития коморбидной патологии, в связи с чем пациенту были даны рекомендации по диагностике и профилактике наиболее распространённых соматических расстройств – сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома. Кроме того, немаловажное значение имеет адекватная терапия сопутствующих тревоги, депрессии и нарушений сна, оказывающих заметное влияние на качество жизни, в связи с чем пациенту было рекомендовано наблюдение врача-психиатра, психотерапевта.