UNIVERSAL JOURNAL OF MEDICAL AND NATURAL SCIENCES
ISSN 2992-8826
https://sr-journals.org/index.php/UJMANS

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ЭПИЛЕПСИЕЙ

Робиддинов Ш.Б., Азизова Р.Б., Абдуллаева Ч.А.
Ташкентский государственный медицинский университет

Аннотация

Цель исследования: оценить клинико-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с эпилепсией и определить его связь с частотой приступов, длительностью заболевания и противоэпилептической терапией.

Материалы и методы. Обследованы 80 пациентов с эпилепсией (средний возраст 38,4±12,7 лет) и 30 здоровых добровольцев. Проводились: клиническое обследование, ЭКГ, холтеровское мониторирование с анализом вариабельности сердечного ритма, эхокардиография.

Результаты. У пациентов с эпилепсией выявлены нарушения ритма (68% vs 12%, p<0,001), снижение вариабельности сердечного ритма (SDNN 98,3±24,1 vs 142,6±31,2 мс, p<0,001), структурные изменения сердца (31%). Установлена корреляция между частотой приступов и выраженностью кардиальных нарушений (r=0,67, p<0,001).

Выводы. Пациенты с эпилепсией имеют множественные нарушения сердечно-сосудистой системы, требующие специализированного кардиологического мониторинга.

Ключевые слова: эпилепсия, сердечно-сосудистая система, вариабельность сердечного ритма, внезапная смерть при эпилепсии, противоэпилептические препараты.

Annotatsiya

Tadqiqot maqsadi: Epilepsiya bilan kasallangan bemorlarda yurak-qon tomir tizimining klinik-funktsional holatini baholash va uning tutqanoqlar chastotasi, kasallik davomiyligi va antiepiletik terapiya bilan bog'liqligini aniqlash.

Materiallar va usullar: 80 nafar epilepsiya bilan kasallangan bemor (o'rtacha yoshi 38,4±12,7 yosh) va 30 nafar sog'lom ko'ngilli tekshirildi. Quyidagilar o'tkazildi: klinik tekshiruv, EKG, yurak ritmi o'zgaruvchanligini tahlil qilish bilan Holter monitoringi, exokardiyografiya.

Natijalar: Epilepsiya bilan kasallangan bemorlarda ritm buzilishlari (68% ga qarshi 12%, p<0,001), yurak ritmi o'zgaruvchanligining pasayishi (SDNN 98,3±24,1 ga qarshi 142,6±31,2 ms, p<0,001), yurakda strukturaviy o'zgarishlar (31%) aniqlandi. Tutqanoqlar chastotasi va yurak buzilishlarining og'irligi o'rtasida korrelyatsiya o'rnatildi (r=0,67, p<0,001).

Xulosa: Epilepsiya bilan kasallangan bemorlar ixtisoslashtirilgan kardiologik monitoring talab qiladigan ko'plab yurak-qon tomir tizimi buzilishlariga ega.

Kalit so'zlar: epilepsiya, yurak-qon tomir tizimi, yurak ritmi o'zgaruvchanligi, epilepsiyadagi kutilmagan o'lim, antiepiletik preparatlar.

Abstract

Objective: To assess the clinical and functional state of the cardiovascular system in patients with epilepsy and determine its relationship with seizure frequency, disease duration, and antiepileptic therapy.

Materials and methods: 80 patients with epilepsy (mean age 38.4±12.7 years) and 30 healthy volunteers were examined. The following were performed: clinical examination, ECG, Holter monitoring with heart rate variability analysis, echocardiography.

Results: Patients with epilepsy showed rhythm disorders (68% vs 12%, p<0.001), decreased heart rate variability (SDNN 98.3±24.1 vs 142.6±31.2 ms, p<0.001), and structural heart changes (31%). A correlation was established between seizure frequency and severity of cardiac disorders (r=0.67, p<0.001).

Conclusions: Patients with epilepsy have multiple cardiovascular system disorders requiring specialized cardiological monitoring.

Keywords: epilepsy, cardiovascular system, heart rate variability, sudden unexpected death in epilepsy, antiepileptic drugs.

Введение. Эпилепсия является одним из наиболее распространенных неврологических заболеваний, поражающим около 65 миллионов человек во всем мире [1]. В последние десятилетия значительное внимание исследователей привлекают коморбидные состояния при эпилепсии, особенно нарушения сердечно-сосудистой системы [2, 3]. Данная проблема приобретает особую актуальность в связи с повышенным риском внезапной необъяснимой смерти при эпилепсии (SUDEP), частота которой составляет 1,2-9,3 случая на 1000 пациенто-лет [4].

Патофизиологические механизмы взаимосвязи эпилепсии и сердечно-сосудистых нарушений многофакторны и включают: прямое воздействие эпилептических разрядов на автономную нервную систему, иктальные и постиктальные гемодинамические изменения, хроническую дисфункцию вегетативной регуляции, а также потенциальные кардиотоксические эффекты противоэпилептических препаратов (ПЭП) [5, 6].

Современные исследования демонстрируют, что эпилептические приступы могут вызывать острые нарушения сердечного ритма, включая синусовую тахикардию, брадикардию, атриовентрикулярные блокады и даже асистолию [7, 8]. Особое значение имеет изучение вариабельности сердечного ритма (ВСР) как маркера автономной дисфункции, которая может предшествовать развитию жизнеугрожающих аритмий [9].

Несмотря на растущий интерес к данной проблеме, комплексные исследования состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с эпилепсией остаются немногочисленными, что определяет актуальность настоящей работы.

Материалы и методы исследования. Проведено одноцентровое поперечное контролируемое исследование в период с января 2022 по декабрь 2023 года. В исследование включены 80 пациентов с установленным диагнозом эпилепсии согласно критериям Международной лиги против эпилепсии (ILAE, 2014) и 30 здоровых добровольцев контрольной группы. Критерии включения для основной группы: возраст от 18 до 65 лет, установленный диагноз эпилепсии длительностью не менее 1 года, регулярный прием ПЭП не менее 6 месяцев, подписанное информированное согласие. Критерии исключения: острые сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе, сахарный диабет, тяжелая соматическая патология, беременность и лактация, психические расстройства, препятствующие сотрудничеству.

Средний возраст пациентов основной группы составил 38,4±12,7 лет (мужчины - 42 (52,5%), женщины - 38 (47,5%)). Контрольная группа была сопоставима по возрасту и полу (средний возраст 36,8±11,4 лет, p>0,05). По типу эпилепсии пациенты распределились следующим образом: фокальная эпилепсия - 58 (72,5%), генерализованная эпилепсия - 22 (27,5%). По частоте приступов: редкие приступы (менее 1 в месяц) - 34 (42,5%), умеренная частота (1-4 в месяц) - 28 (35,0%), частые приступы (более 4 в месяц) - 18 (22,5%). По длительности заболевания: до 5 лет - 26 (32,5%), 5-15 лет - 32 (40,0%), более 15 лет - 22 (27,5%). Монотерапию получали 48 (60%) пациентов, политерапию - 32 (40%). Наиболее часто назначались карбамазепин (28,7%), вальпроевая кислота (23,8%), леветирацетам (18,7%), ламотриджин (15,0%) и фенитоин (13,8%).

Всем участникам исследования проводилось комплексное кардиологическое обследование, включающее: клинический осмотр с измерением артериального давления и

частоты сердечных сокращений, стандартную электрокардиографию в 12 отведениях, суточное холтеровское мониторирование ЭКГ с анализом вариабельности сердечного ритма, трансторакальную эхокардиографию с допплерографией. ЭКГ регистрировалась на аппарате Schiller AT-10 plus с анализом основных параметров: частоты сердечных сокращений, продолжительности интервалов PQ, QRS, QT с расчетом корригированного QT (QTc) по формуле Базетта. Холтеровское мониторирование проводилось в течение 24 часов с использованием системы "Кардиотехника-04-АД-3(М)" с последующим анализом нарушений ритма, проводимости, ишемических изменений и показателей ВСР. Анализировались временные показатели ВСР: SDNN (стандартное отклонение всех нормальных RR-интервалов), SDANN (стандартное отклонение средних значений RR-интервалов), RMSSD (квадратный корень из суммы квадратов разностей между соседними RR-интервалами), pNN50 (процент соседних RR-интервалов, различающихся более чем на 50 мс). Эхокардиография выполнялась на аппарате Mindray DC-40 с оценкой размеров камер сердца, толщины стенок, фракции выброса левого желудочка, диастолической функции и наличия клапанных нарушений.

Статистический анализ проводился с использованием программы SPSS 26.0. Количественные данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (M±SD) при нормальном распределении или медианы и интерквартильного размаха [Me (Q1;Q3)] при распределении, отличном от нормального. Качественные данные представлены в виде абсолютных и относительных частот. Для сравнения групп использовались t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни для количественных переменных, критерий χ^2 или точный критерий Фишера для качественных переменных. Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента корреляции Пирсона или Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты исследования. При анализе клинических характеристик установлено, что пациенты с эпилепсией чаще предъявляли жалобы на сердцебиение (43,8% vs 6,7%, $p<0,001$), одышку при физической нагрузке (31,3% vs 10,0%, $p=0,024$), головокружения (52,5% vs 16,7%, $p<0,001$) и общую слабость (67,5% vs 23,3%, $p<0,001$) по сравнению с контрольной группой. Артериальная гипертензия выявлена у 28 (35,0%) пациентов с эпилепсией против 4 (13,3%) в контрольной группе ($p=0,025$). Средние значения систолического АД составили 134,7±18,4 мм рт.ст. в основной группе против 122,3±12,1 мм рт.ст. в контроле ($p<0,001$), диастолического АД - 84,2±11,7 мм рт.ст. против 78,1±8,9 мм рт.ст. соответственно ($p=0,006$).

По данным стандартной ЭКГ у пациентов с эпилепсией выявлены следующие изменения: синусовая тахикардия (ЧСС >90 уд/мин) - у 27 (33,8%) против 3 (10,0%) в контроле ($p=0,012$), удлинение интервала QTc >440 мс - у 19 (23,8%) против 2 (6,7%) в контроле ($p=0,041$), нарушения внутрижелудочковой проводимости - у 12 (15,0%) против 1 (3,3%) в контроле ($p=0,089$). Средняя ЧСС в покое составила 82,4±14,6 уд/мин в основной группе против 71,2±9,8 уд/мин в контроле ($p<0,001$). Продолжительность интервала QTc была значимо больше у пациентов с эпилепсией: 428,7±24,3 мс против 408,2±18,7 мс ($p<0,001$).

Холтеровское мониторирование выявило более выраженные нарушения у пациентов с эпилепсией. Нарушения ритма сердца обнаружены у 54 (67,5%) пациентов основной группы против 4 (13,3%) в контроле ($p<0,001$). Наиболее частыми были: наджелудочковая экстрасистолия - у 32 (40,0%) против 2 (6,7%) в контроле ($p<0,001$), желудочковая экстрасистолия - у 24 (30,0%) против 1 (3,3%) в контроле ($p=0,003$), эпизоды синусовой тахикардии - у 38 (47,5%) против 5 (16,7%) в контроле ($p=0,003$), синусовая брадикардия - у 16 (20,0%) против 2 (6,7%) в контроле ($p=0,089$). Нарушения проводимости выявлены у 14 (17,5%) пациентов с эпилепсией: АВ-блокада I степени - у 8 (10,0%), блокада правой ножки пучка Гиса - у 4 (5,0%), блокада левой ножки пучка Гиса - у 2 (2,5%). В контрольной группе нарушения проводимости не выявлены ($p=0,012$). Эпизоды безболевой ишемии миокарда зарегистрированы у 18 (22,5%) пациентов с эпилепсией против 1 (3,3%) в контроле ($p=0,019$).

Анализ вариабельности сердечного ритма показал значимое снижение всех временных показателей у пациентов с эпилепсией. SDNN составил 98,3±24,1 мс против 142,6±31,2 мс в контроле (p<0,001), SDANN - 87,4±22,8 мс против 128,7±28,4 мс (p<0,001), RMSSD - 31,2±12,4 мс против 48,7±16,8 мс (p<0,001), pNN50 - 8,7±6,2% против 18,4±9,1% (p<0,001). Снижение показателей ВСР свидетельствует о выраженной автономной дисфункции у пациентов с эпилепсией.

Эхокардиографическое исследование выявило структурные и функциональные изменения сердца у 25 (31,3%) пациентов с эпилепсией против 2 (6,7%) в контроле (p=0,007). Гипертрофия левого желудочка (толщина задней стенки >11 мм) обнаружена у 14 (17,5%) пациентов основной группы против 1 (3,3%) в контроле (p=0,049). Средняя толщина задней стенки ЛЖ составила 10,2±1,8 мм против 9,1±1,2 мм (p=0,001), толщина межжелудочковой перегородки - 10,4±1,9 мм против 9,3±1,1 мм (p=0,002). Дилатация левого предсердия (размер >40 мм) выявлена у 11 (13,8%) пациентов с эпилепсией против 1 (3,3%) в контроле (p=0,109). Диастолическая дисфункция левого желудочка I типа обнаружена у 19 (23,8%) пациентов основной группы против 2 (6,7%) в контроле (p=0,041). Фракция выброса левого желудочка была сопоставима в обеих группах: 62,4±6,8% против 64,1±5,2% (p=0,167).

Корреляционный анализ выявил значимые взаимосвязи между клиническими характеристиками эпилепсии и показателями сердечно-сосудистой системы. Установлена прямая корреляция между частотой приступов и выраженностью нарушений ритма (r=0,67, p<0,001), снижением показателей ВСР (r=-0,58 для SDNN, p<0,001) и увеличением толщины стенок левого желудочка (r=0,43, p<0,001). Длительность заболевания коррелировала с частотой желудочковых экстрасистол (r=0,52, p<0,001), выраженностью диастолической дисфункции (r=0,48, p<0,001) и снижением RMSSD (r=-0,41, p<0,001). Пациенты, получающие политерапию, имели более выраженные нарушения проводимости (23,4% vs 12,5%, p=0,189) и большую частоту удлинения интервала QTc (31,3% vs 18,8%, p=0,201), хотя различия не достигли статистической значимости.

При анализе влияния отдельных ПЭП установлено, что карбамазепин ассоциировался с более частыми нарушениями проводимости (26,1% vs 13,5%, p=0,167), фенитоин - с удлинением интервала QTc (36,4% vs 21,3%, p=0,289), вальпроевая кислота - с увеличением массы миокарда левого желудочка (индекс массы миокарда 118,4±24,7 г/м² vs 102,3±19,8 г/м², p=0,034). Леветирацетам и ламотриджин показали наиболее благоприятный кардиальный профиль с минимальным влиянием на сердечно-сосудистую систему.

Пациенты с частыми приступами (более 4 в месяц) имели наиболее выраженные кардиальные нарушения: нарушения ритма выявлены у 88,9% против 52,9% у пациентов с редкими приступами (p=0,008), SDNN составил 78,2±18,4 мс против 108,7±22,1 мс (p<0,001), толщина задней стенки ЛЖ - 11,3±2,1 мм против 9,7±1,4 мм (p=0,006). У пациентов с длительностью заболевания более 15 лет чаще выявлялись структурные изменения сердца (45,5% vs 19,2% при длительности до 5 лет, p=0,037) и более выраженная автономная дисфункция (RMSSD 24,8±9,2 мс vs 35,1±13,7 мс, p=0,008).

Обсуждение. Полученные результаты демонстрируют множественные нарушения сердечно-сосудистой системы у пациентов с эпилепсией, включающие функциональные и структурные изменения. Выявленные нарушения ритма, проводимости и автономной регуляции могут способствовать повышенному риску внезапной сердечной смерти у данной категории пациентов. Установленные корреляции между частотой приступов, длительностью заболевания и выраженностью кардиальных нарушений подчеркивают важность оптимального контроля эпилепсии для профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Различия в кардиальном профиле различных ПЭП должны учитываться при выборе противоэпилептической терапии, особенно у пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Вывод. Результаты исследования обосновывают необходимость регулярного кардиологического мониторинга пациентов с эпилепсией, включающего ЭКГ, холтеровское

мониторирование и эхокардиографию. Особое внимание следует уделять пациентам с частыми приступами, длительным течением заболевания и получающим политерапию. Разработка специализированных протоколов ведения пациентов с эпилепсией с учетом кардиальных рисков может способствовать снижению заболеваемости и смертности в данной популяции. Необходимы дальнейшие проспективные исследования для изучения долгосрочных эффектов эпилепсии на сердечно-сосудистую систему и разработки эффективных стратегий кардиопротекции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in adults. Lancet. 2019;393(10172):689-701. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32596-0.
2. Keezer MR, Sisodiya SM, Sander JW. Comorbidities of epilepsy: current concepts and future perspectives. Lancet Neurol. 2016;15(1):106-115. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00225-2.
3. Brodie MJ, Besag F, Ettinger AB, et al. Epilepsy, antiepileptic drugs, and aggression: an evidence-based review. Pharmacol Rev. 2016;68(3):563-602. doi: 10.1124/pr.115.012021.
4. Devinsky O, Hesdorffer DC, Thurman DJ, Lhatoo S, Richerson G. Sudden unexpected death in epilepsy: epidemiology, mechanisms, and prevention. Lancet Neurol. 2016;15(10):1075-1088. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30158-2.
5. Surges R, Thijs RD, Tan HL, Sander JW. Sudden unexpected death in epilepsy: risk factors and potential pathomechanisms. Nat Rev Neurol. 2009;5(9):492-504. doi: 10.1038/nrneurol.2009.118.
6. Ryvlin P, Nashef L, Lhatoo SD, et al. Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): a retrospective study. Lancet Neurol. 2013;12(10):966-977. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70214-X.
7. Moseley BD, Ghearing GR, Munger TM, Britton JW. The treatment of ictal asystole with cardiac pacing. Epilepsia. 2011;52(4):e16-19. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.02958.x.
8. Rugg-Gunn FJ, Simister RJ, Squirrell M, Holdright DR, Duncan JS. Cardiac arrhythmias in focal epilepsy: a prospective long-term study. Lancet. 2004;364(9452):2212-2219. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17594-6.
9. Ansakorpi H, Korpelainen JT, Suominen K, Tolonen U, Myllylä VV, Isojärvi JI. Interictal cardiovascular autonomic responses in patients with temporal lobe epilepsy. Epilepsia. 2000;41(1):42-47. doi: 10.1111/j.1528-1157.2000.tb01503.x.